

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

COMIRNATY^{MD}

Vaccin à ARNm contre la COVID-19

Suspension pour injection intramusculaire

Fiole unidose

30 mcg/0,3 mL

10 mcg/0,3 mL

Fiole multidose

30 mcg/0,3 mL (6 doses/ fiole)

10 mcg/0,3 mL (6 doses/ fiole)

3 mcg/0,3 mL (3 doses/ fiole après la dilution)

Seringue préremplie unidose

30 mcg/0,3 mL

Agent d'immunisation active

Variant Omicron KP.2

Classification ATC : J07BN01

COMIRNATY^{MD} (vaccin à ARNm contre la COVID-19) est indiqué pour :

- l'immunisation active des personnes âgées de 6 mois et plus contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

COMIRNATY^{MD} (vaccin à ARNm contre la COVID-19) a reçu une autorisation de mise en marché assortie de modalités que le titulaire de l'autorisation de mise en marché doit respecter pour vérifier la qualité, l'innocuité et l'efficacité continues du vaccin.

Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. Pour obtenir un complément d'information sur COMIRNATY^{MD} (vaccin à ARNm contre la COVID-19), veuillez consulter le [Portail des vaccins et traitements pour la COVID-19](#) de Santé Canada.

BioNTech Manufacturing GmbH
An der Goldgrube 12
Mayence, Rhénanie-Palatinat, Allemagne
55131

Importé et distribué par :

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) Canada H9J 2M5

Date d'autorisation initiale :
28 septembre 2023

Date de révision :
24 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 288445

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration	2024-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
1 INDICATIONS.....	6
1.1 Enfants	6
1.2 Personnes âgées	6
2 CONTRE-INDICATIONS	6
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	6
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	7
4.2.1 Calendrier de vaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus	7
4.2.2 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 5 ans à 11 ans.....	7
4.2.3 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans	7
4.3 Reconstitution.....	8
4.3.1 Fioles à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants de 6 mois à 4 ans).....	8
4.4 Administration	9
4.4.1 Préparation pour l'administration	9
4.4.1.1 Fioles à capuchon gris/étiquette à bordure grise (pour les personnes de 12 ans et plus) et fioles à capuchon bleu/étiquette à bordure bleue (pour les enfants de 5 à 11 ans)	9
4.4.1.2 Fioles à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants de 6 mois à 4 ans)	11
4.4.2 Seringue préremplie (pour les personnes de 12 ans et plus)	11
4.4.3 Administration.....	12
5 SURDOSAGE	12

6	FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT ..	12
7	MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	14
7.1	Populations particulières	16
7.1.1	Femmes enceintes.....	16
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	16
7.1.3	Enfants.....	16
7.1.4	Personnes âgées.....	16
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	16
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	16
8.1.1	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg).....	16
8.1.2	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg).....	17
8.1.3	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg).....	17
8.1.4	COMIRNATY (Original : 30 mcg)	18
8.1.5	COMIRNATY (Original : 10 mcg)	20
8.1.6	COMIRNATY (Original : 3 mcg)	21
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	21
8.2.1	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg).....	22
8.2.2	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg).....	24
8.2.3	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg).....	26
8.2.4	COMIRNATY (Original : 30 mcg)	31
8.2.5	COMIRNATY (Original : 10 mcg)	42
8.2.6	COMIRNATY (Original : 3 mcg)	47
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	52
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	52
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	52
10.1	Mode d'action	52
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	53
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	54
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		55
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	55
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	55

14.1	Plan et caractéristiques démographiques de l'étude	55
14.1.1	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg).....	56
14.1.2	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg).....	56
14.1.3	COMIRNATY (Original : 30 mcg)	56
14.1.4	COMIRNATY (Original : 10 mcg)	58
14.1.5	COMIRNATY (Original : 3 mcg)	60
14.2	Résultats de l'étude	61
14.2.1	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg).....	61
14.2.1.1	Immunogénicité chez des participants âgés de 12 ans ou plus – Après l'administration d'une 2 ^e dose de rappel (4 ^e dose)	61
14.2.2	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg).....	65
14.2.2.1	Immunogénicité chez des participants âgés de 6 mois à < 5 ans – Après l'administration d'une dose de rappel (4 ^e dose)	65
14.2.3	COMIRNATY (Original : 30 mcg)	67
14.2.3.1	Efficacité et immunogénicité chez les participants âgés de 16 ans et plus	67
14.2.3.1.1	Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus après deux doses	67
14.2.3.1.2	Efficacité et immunogénicité chez les participants de 16 ans et plus – Après la dose de rappel	69
14.2.3.2	Efficacité et immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans	72
14.2.3.2.1	Efficacité et immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans après deux doses	72
14.2.4	COMIRNATY (Original : 10 mcg)	76
14.2.4.1	Immunogénicité et efficacité chez les enfants de 5 ans à < 12 ans	76
14.2.4.1.1	Immunogénicité et efficacité chez les enfants de 5 ans à < 12 ans après deux doses	76
14.2.4.2	Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – Après la dose de rappel	78
14.2.5	COMIRNATY (Original : 3 mcg)	79
14.2.5.1	Immunogénicité chez des enfants âgés de 6 mois à < 5 ans	79
14.2.5.1.1	Immunogénicité chez des enfants âgés de 6 mois à < 5 ans – Après une primovaccination à 3 doses	79
15	MICROBIOLOGIE.....	84
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	84

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COMIRNATY (vaccin à ARNm contre la COVID-19) est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 6 mois et plus contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2) (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY chez les personnes âgées de 6 mois et plus ont été déduites des données issues d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par COMIRNATY (Original)¹ et ont été étayées par les résultats des études ayant évalué l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 à des personnes âgées de 6 mois et plus.

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY n'ont pas encore été établies chez les enfants de moins de 6 mois.

1.2 Personnes âgées

Des personnes âgées de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur COMIRNATY (Original) et sur COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin COMIRNATY (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

COMIRNATY est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient du vaccin. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Au moment de l'autorisation, il n'y avait aucune mise en garde ou précaution importantes connues associées à ce produit.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

COMIRNATY est une suspension pour injection intramusculaire.

Les renseignements relatifs à la conservation, à la préparation et à l'administration du vaccin varient selon ses différentes présentations. **On doit porter une attention particulière à la couleur du capuchon et de la bordure de l'étiquette de la fiole ainsi qu'à l'information inscrite sur l'étiquette et**

¹ COMIRNATY (Original) désigne le vaccin monovalent original codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (souche sauvage).

suivre les directives appropriées qui correspondent à la présentation utilisée et qui sont énoncées dans les sous-sections ci-dessous.

Tranche d'âge et teneur	Présentation	Couleur du capuchon et de l'étiquette de la fiole	Dilution requise	Volume de la dose
12 ans et plus 30 mcg par dose	Fiole multidose : 6 doses de 0,3 mL par fiole	Gris foncé	Non	0,3 mL
	Fiole unidose : 1 dose de 0,3 mL par fiole	Gris pâle	Non	0,3 mL
	Seringue préremplie unidose : 1 dose de 0,3 mL par seringue	--	Non	0,3 mL
De 5 ans à 11 ans 10 mcg par dose	Fiole multidose : 6 doses de 0,3 mL par fiole	Bleu foncé	Non	0,3 mL
	Fiole unidose : 1 dose de 0,3 mL par fiole	Bleu pâle	Non	0,3 mL
De 6 mois à 4 ans 3 mcg par dose	Fiole multidose : 3 doses de 0,3 mL par fiole après la dilution	Jaune	Oui	0,3 mL

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

4.2.1 Calendrier de vaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus

COMIRNATY s'administre par voie intramusculaire en une seule dose de 0,3 mL, quel que soit le statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, COMIRNATY doit être administré au moins de 3 à 6 mois après l'administration de la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

4.2.2 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 5 ans à 11 ans

COMIRNATY s'administre par voie intramusculaire en une seule dose de 0,3 mL, quel que soit le statut vaccinal contre la COVID-19.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, COMIRNATY doit être administré au moins 6 mois après l'administration de la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

4.2.3 Calendrier de vaccination pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans

Personnes qui n'ont jamais terminé la série de primovaccination contre la COVID-19

COMIRNATY s'administre par voie intramusculaire en 3 doses (de 0,3 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 3 semaines après la première, et une troisième dose au moins 8 semaines après la deuxième.

Chez les personnes dont la série de primovaccination a été amorcée par COMIRNATYXBB.1.5, la série de 3 doses peut être complétée par COMIRNATY.

On n'a pas établi l'interchangeabilité de COMIRNATY et de vaccins contre la COVID-19 provenant

d'autres fabricants pour ce qui est de compléter la série de 3 doses. Chez les personnes qui ont reçu une dose de COMIRNATY, la série de 3 doses doit être complétée par COMIRNATY.

Personnes qui ont reçu la série de primovaccination contre la COVID-19

Chez les nourrissons et enfants âgés de 6 mois à 4 ans, COMIRNATY s'administre par voie intramusculaire en une seule dose de 0,3 mL.

Chez les personnes qui ont déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, COMIRNATY doit être administré au moins 6 mois après l'administration de la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19.

4.3 Reconstitution

Seul le contenu de la fiole multidose à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants de 6 mois à 4 ans) doit être dilué avant l'utilisation. Pour connaître les directives sur la manipulation et la préparation des autres présentations du vaccin avant l'administration, consultez la section [4.4.1 Préparation pour l'administration](#).

4.3.1 Fioles à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants de 6 mois à 4 ans)

Vérifiez que la fiole est munie d'un capuchon de plastique jaune et que son étiquette porte une bordure jaune.

Les fioles multidoses de COMIRNATY munies d'un capuchon jaune et dont l'étiquette porte une bordure jaune (pour les personnes de 6 mois à 4 ans) renferment une suspension congelée qui ne contient aucun agent de conservation. Le contenu de chaque fiole doit être décongelé et dilué avant l'administration.

Décongélation avant la dilution

- Avant l'utilisation, décongelez la ou les fioles multidoses de l'une des deux façons suivantes :
 - en plaçant la ou les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (35 à 46 °F). Une boîte de 10 fioles peut prendre jusqu'à 2 heures pour décongeler, et les fioles décongelées peuvent être conservées au réfrigérateur jusqu'à 10 semaines avant la date de péremption imprimée sur l'étiquette. Au moment d'entreposer les fioles au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), il faut mettre à jour la date de péremption sur la boîte.
 - en laissant la ou les fioles à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]) pendant 30 minutes.
 - Les fioles décongelées peuvent être conservées à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]) jusqu'à 12 heures avant la dilution.
- Avant la dilution, laissez la fiole décongelée atteindre la température ambiante.
- Une fois la fiole de vaccin à la température ambiante, mélangez le vaccin en inversant doucement la fiole 10 fois.
- Ne pas agiter.
- Examinez le liquide dans la fiole avant la dilution. Le liquide est une suspension translucide ou légèrement opalescente qui peut contenir des particules amorphes opaques blanches ou blanc cassé.

- N'utilisez pas le vaccin si le liquide a changé de couleur ou en présence d'autres types de particules.

Dilution

- Procurez-vous une solution injectable stérile de chlorure de sodium à 0,9 % USP. Utilisez uniquement ce diluant. Ce diluant n'est pas fourni dans l'emballage du vaccin. L'approvisionnement en diluant doit se faire séparément. N'utilisez pas de solution injectable de chlorure de sodium bactériostatique à 0,9 % ni aucun autre type de diluant.
- En utilisant une technique aseptique, prélevez 1,1 mL de diluant dans une seringue de transfert (à l'aide d'une aiguille de calibre 21 ou plus fine).
- Nettoyez le bouchon de la fiole à l'aide d'un tampon antiseptique à usage unique.
- Ajoutez 1,1 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP dans la fiole de vaccin.
- Équilibrez la pression de la fiole en aspirant 1,1 mL d'air dans la seringue de diluant vide avant de retirer l'aiguille de la fiole.
- Inversez doucement la fiole 10 fois pour mélanger.
- Ne pas agiter.
- Examinez le contenu de la fiole.
- Le vaccin se présentera sous la forme d'une suspension translucide ou légèrement opalescente, exempte de particules visibles. N'utilisez pas le vaccin s'il a changé de couleur ou s'il contient des particules.
- Après la dilution, notez l'heure à laquelle le vaccin doit être jeté sur l'étiquette de la fiole. Conservez la fiole à une température de 2 à 25 °C (de 35 à 77 °F) et utilisez le vaccin dans les 12 heures. Jetez tous les résidus de vaccin inutilisés 12 heures après la dilution.
- Il ne faut pas congeler ni agiter la fiole de vaccin dilué. Si le vaccin dilué a été réfrigéré, laissez-le revenir à la température ambiante avant de l'administrer.

4.4 Administration

4.4.1 Préparation pour l'administration

4.4.1.1 Fioles à capuchon gris/étiquette à bordure grise (pour les personnes de 12 ans et plus) et fioles à capuchon bleu/étiquette à bordure bleue (pour les enfants de 5 à 11 ans)

Les fioles unidoses et multidoses de COMIRNATY munies d'un capuchon gris et d'une étiquette à bordure grise (pour les personnes de 12 ans et plus) et d'un capuchon bleu et d'une étiquette à bordure bleue (pour les enfants de 5 à 11 ans) renferment une suspension congelée qui ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole doit être décongelée avant l'administration. **NE PAS DILUER avant l'utilisation.** Les directives pour la décongélation et la préparation de la dose du vaccin avant l'administration sont présentées ci-dessous.

Vérification de la fiole et de la dose

- Vérifiez :
 - que la fiole est munie d'un **capuchon gris et d'une étiquette à bordure grise** pour les personnes de 12 ans et plus.

- que la fiole est munie d'un **capuchon bleu et d'une étiquette à bordure bleue** pour les enfants de 5 à 11 ans.
- s'il s'agit d'une fiole unidose (qui contient 1 dose) ou d'une fiole multidose (qui contient 6 doses) en lisant l'étiquette, et suivez les directives pertinentes données ci-dessous.

Décongélation avant l'utilisation

- Avant l'utilisation, décongelez la ou les fioles unidoses ou multidoses de l'une des deux façons suivantes :
 - en plaçant la ou les fioles au réfrigérateur, à une température de 2 à 8 °C (35 à 46 °F).
 - Fioles unidoses : une boîte de 10 fioles unidoses peut prendre jusqu'à 2 heures pour décongeler.
 - Fioles multidoses : une boîte de 10 fioles multidoses peut prendre jusqu'à 6 heures pour décongeler.
 - en laissant la ou les fioles à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]) pendant 30 minutes.
- Les fioles décongelées peuvent être conservées au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C [35 à 46 °F] jusqu'à 10 semaines avant la date de péremption imprimée sur la boîte. Au moment d'entreposer les fioles au réfrigérateur, il faut mettre à jour la date de péremption sur la boîte.
- Les fioles décongelées peuvent être conservées à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]) jusqu'à 12 heures avant l'utilisation.

Préparation des doses individuelles de 0,3 mL

- Avant l'utilisation, mélangez le vaccin en inversant doucement la fiole 10 fois.
- Ne pas agiter.
- Avant qu'il soit mélangé :
 - Fioles à capuchon gris : le vaccin décongelé se présente sous la forme d'une suspension blanche à blanc cassé pouvant contenir des particules amorphes opaques blanches ou blanc cassé.
 - Fioles à capuchon bleu : le vaccin décongelé se présente sous la forme d'une suspension translucide ou légèrement opalescente pouvant contenir des particules amorphes opaques blanches ou blanc cassé.
- Après avoir été mélangé :
 - Fioles à capuchon gris : le vaccin devrait se présenter sous la forme d'une suspension blanche à blanc cassé sans particules visibles.
 - Fioles à capuchon bleu : le vaccin devrait se présenter sous la forme d'une suspension translucide ou légèrement opalescente sans particules visibles.
- N'utilisez pas le vaccin s'il a changé de couleur ou s'il contient des particules après avoir été mélangé.

Fioles unidoses

- En utilisant une technique aseptique, nettoyez le bouchon de la fiole à l'aide d'un tampon antiseptique à usage unique et prélevez une dose de 0,3 mL.
- Jetez la fiole et son contenu. Ne regroupez pas les restes de vaccin de plusieurs fioles.

Fioles multidoses

- Les fioles multidoses contiennent 6 doses de 0,3 mL de vaccin.
 - Des seringues et/ou des aiguilles à faible volume mort peuvent être utilisées pour prélever 6 doses dans chaque fiole. Afin d'assurer un prélèvement constant de 6 doses de 0,3 mL, il importe de réduire au minimum la perte de volume lors du prélèvement des doses.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyez le bouchon de la fiole à l'aide d'un tampon antiseptique à usage unique, puis prélevez une dose de 0,3 mL de préférence au moyen d'une seringue et/ou d'une aiguille à faible volume mort.
- Administrez la dose immédiatement, ou au plus tard 12 heures après la perforation initiale.
- Après la perforation initiale, notez l'heure à laquelle le vaccin doit être jeté sur l'étiquette de la fiole. Conservez la fiole à une température de 2 à 25 °C (de 35 à 77 °F) et utilisez le vaccin dans les 12 heures.
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans une fiole est inférieure à une dose complète de 0,3 mL, jetez la fiole et son contenu. Ne regroupez pas les restes de vaccin de plusieurs fioles.
- Jetez tous les résidus de vaccin inutilisés 12 heures après la perforation initiale.

4.4.1.2 Fioles à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants de 6 mois à 4 ans)

Le contenu des fioles multidoses de COMIRNATY munies d'un capuchon jaune et d'une étiquette à bordure jaune (destinées aux enfants de 6 mois à 4 ans) DOIT ÊTRE DILUÉ avant l'administration. Veuillez consulter la section [4.3 Reconstitution](#) pour les directives de décongélation et de dilution.

Préparation des doses individuelles de 0,3 mL

- Après la dilution, la fiole multidose contient 3 doses de 0,3 mL. Des seringues et des aiguilles standards peuvent être utilisées.
- En utilisant une technique aseptique, nettoyez le bouchon de la fiole à l'aide d'un tampon antiseptique à usage unique, puis prélevez une dose de 0,3 mL.
- Administrez la dose immédiatement, ou au plus tard 12 heures après la dilution
- Chaque dose doit contenir 0,3 mL de vaccin.
- Si la quantité de vaccin restant dans une fiole est inférieure à une dose complète de 0,3 mL, jetez la fiole et son contenu. Ne regroupez pas les restes de vaccin de plusieurs fioles.
- Conservez la fiole à une température de 2 à 25 °C (de 35 à 77 °F). Jetez tous les résidus de vaccin inutilisés 12 heures après la dilution.

4.4.2 Seringue préremplie (pour les personnes de 12 ans et plus)

- Avant l'utilisation, les seringues préremplies peuvent être conservées jusqu'à 12 heures à une température de 8 à 25 °C et peuvent être manipulées dans les conditions d'éclairage ambiant. Si la seringue préremplie a été congelée, jetez-la.
- Ne pas agiter.

- Retirez le capuchon de la seringue en le tournant lentement dans le sens contraire des aiguilles d'une montre tout en tenant l'adaptateur Luer.
- Fixez à la seringue une aiguille appropriée pour les injections intramusculaires et injectez tout le contenu de la seringue pour administrer une dose de 0,3 mL.

4.4.3 Administration

Administrez une seule dose de 0,3 mL de COMIRNATY par voie intramusculaire.

- Chez les enfants de 6 mois à moins de 12 mois : administrez COMIRNATY dans la face antérolatérale de la cuisse.
- Chez les enfants de 1 à 4 ans : administrez COMIRNATY dans la face antérolatérale de la cuisse ou dans le muscle deltoïde.
- Chez les personnes de 5 ans et plus : administrez COMIRNATY dans le muscle deltoïde.

N'administrez pas ce vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Faites une inspection visuelle de la dose prélevée dans la seringue avant de l'administrer.

- Fioles à capuchon gris/étiquette à bordure grise et seringues préremplies : le vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanc cassé.
- Fioles à capuchon bleu/étiquette à bordure bleue et fioles à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune : le vaccin se présente sous la forme d'une suspension translucide ou légèrement opalescente.

Plus précisément, lors de cette inspection visuelle, vérifiez que :

- le volume de la dose est bien de 0,3 mL;
- le vaccin ne contient pas de particules et qu'il n'a pas changé de couleur;
 - et n'administrez pas le vaccin s'il a changé de couleur ou s'il contient des particules.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage présumé, la surveillance des fonctions vitales et un traitement des symptômes sont recommandés. Communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Pour faciliter la traçabilité des vaccins aux fins de tenue des dossiers de vaccination des patients et de pharmacovigilance, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date d'administration, la dose administrée (le cas échéant), le point/site anatomique et la voie d'administration, le nom commercial et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	<p>Suspension</p> <p>¹ARNm codant pour la protéine <i>Spike</i> (protéine S) du SRAS-CoV-2</p> <p>Fiole unidose 30 mcg/0,3 mL 10 mcg/0,3 mL</p> <p>Fiole multidose 30 mcg/0,3 mL (6⁺ doses/fiole) 10 mcg/0,3 mL (6⁺ doses/fiole) 3 mcg/0,3 mL (3 doses/fiole après la dilution)</p> <p>Seringue préremplie unidose 30 mcg/0,3 mL</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ALC-0315 = bis(2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyle) • ALC-0159 = 2-[[polyéthylèneglycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide • cholestérol • DSPC = 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine • chlorure de sodium² • saccharose • trométhamine • chlorhydrate de trométhamine • eau pour injection
<p>¹ ARNm codant pour la protéine <i>Spike</i> (protéine S) du SRAS-CoV-2 doté d'une coiffe en 5' (m₂^{7,3'}-O⁶Gppp[m₁^{2'}-O⁴]ApG) et d'une queue poly(A) de 110 nucléotides en 3' comprenant une séquence de liaison de 10 nucléotides</p> <p>² Contenu seulement dans la fiole à 3 mcg/0,3 mL (à capuchon jaune) après la dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP</p>		

COMIRNATY est livré sous la forme d'une suspension congelée dans des fioles unidoses ou multidoses ou d'une suspension réfrigérée (NE PAS CONGELER) dans des seringues préremplies unidoses. Chaque dose renferme un ARN messager à nucléoside modifié (ARNmod) qui code pour la protéine *Spike* (protéine S) du SRAS-CoV-2 et les ingrédients non médicinaux énumérés dans le tableau 1.

L'ARNm codant pour la protéine *Spike* est issu du variant Omicron KP.2.

COMIRNATY est livré sous les formes suivantes (qui ne sont peut-être pas toutes commercialisées).

Pour les personnes de 12 ans et plus :

- *Fiole unidose à capuchon gris pâle avec étiquette à bordure gris pâle (NE PAS DILUER) : 1 dose de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL)*
- *Fiole multidose à capuchon gris foncé avec étiquette à bordure gris foncé (NE PAS DILUER) : 6 doses de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL)*
- *Seringue préremplie unidose : 1 dose de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL)*

[†] Des seringues et/ou des aiguilles à faible volume mort peuvent être utilisées pour prélever 6 doses dans chaque fiole. En utilisant des seringues et des aiguilles standards, le volume pourrait être insuffisant pour permettre le prélèvement d'une 6^e dose dans une même fiole.

Pour les enfants de 5 à 11 ans :

- *Fiole unidose à capuchon bleu pâle avec étiquette à bordure bleu pâle (NE PAS DILUER) : 1 dose de 0,3 mL (10 mcg d'ARNm/0,3 mL)*
- *Fiole multidose à capuchon bleu foncé avec étiquette à bordure bleu foncé (NE PAS DILUER) : 6 doses de 0,3 mL (10 mcg d'ARNm/0,3 mL)*

Pour les enfants de 6 mois à 4 ans :

- *Fiole multidose à capuchon jaune avec étiquette à bordure jaune (DILUER AVANT L'EMPLOI) : 3 doses de 0,3 mL après la dilution (3 mcg d'ARNm/0,3 mL)*

COMIRNATY ne contient aucun agent de conservation.

Le bouchon de la fiole ne contient pas de latex de caoutchouc naturel.

Le capuchon et l'embout du piston de la seringue préremplie ne contiennent pas de latex de caoutchouc naturel.

COMIRNATY est livré dans :

- des boîtes de 10 fioles unidoses;
- des boîtes de 10 fioles multidoses;
- des boîtes de 10 seringues préremplies unidoses.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

L'administration de COMIRNATY doit être reportée chez les personnes présentant une maladie aiguë sévère accompagnée de fièvre.

Un évanouissement peut survenir lors de l'administration de vaccins injectables. Il faut demander à la personne vaccinée de mentionner ses symptômes au vaccinateur (p. ex., étourdissements, accélération de la fréquence cardiaque, essoufflement, sensation de picotements ou transpiration) aux fins d'évaluation et prendre toutes les précautions nécessaires pour éviter les blessures en cas d'évanouissement.

Comme c'est le cas de tout vaccin, il est possible que COMIRNATY ne protège pas toutes les personnes vaccinées.

Réactions allergiques aiguës

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés. Comme pour tout vaccin, les vaccinateurs doivent recevoir une formation, une surveillance post-vaccination doit être exercée et un traitement médical approprié doit toujours être immédiatement accessible au cas où une réaction anaphylactique rare se produirait après la vaccination.

Les personnes recevant le vaccin doivent demeurer en observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination, préférablement 30 minutes s'il y a une raison particulière de s'inquiéter qu'une réaction au vaccin puisse survenir.

Il ne faut pas administrer COMIRNATY aux personnes qui ont manifesté une réaction anaphylactique à une dose précédente de tout vaccin COMIRNATY.

Appareil cardiovasculaire

Myocardite et péricardite

De très rares cas de myocardite et/ou de péricardite suivant l'administration de COMIRNATY ont été signalés au cours de la période suivant l'autorisation d'emploi du vaccin. Ces cas se sont produits plus fréquemment après la deuxième dose et chez les adolescents et les jeunes adultes. Généralement, les symptômes sont apparus dans les quelques jours suivant l'administration de COMIRNATY. Selon les données cumulées, les taux de myocardite et de péricardite signalés après l'administration de la série de primovaccination par COMIRNATY aux enfants de 5 à < 12 ans sont plus faibles que ceux relevés chez les adolescents de 12 à 17 ans. Les données de suivi à court terme disponibles portent à croire que les symptômes disparaissent chez la plupart d'entre eux, mais l'information sur les séquelles à long terme manque. Avant de décider d'administrer COMIRNATY à une personne qui a des antécédents de myocardite ou de péricardite, il faut tenir compte de ses antécédents cliniques personnels.

On conseille aux professionnels de la santé d'envisager la possibilité d'une myocardite et/ou d'une péricardite dans leur diagnostic différentiel si les personnes présentent une douleur thoracique, un essoufflement, des palpitations ou d'autres signes ou symptômes de myocardite et/ou de péricardite suivant l'administration d'un vaccin contre la COVID-19. Cela pourrait permettre un diagnostic et un traitement précoces. Une consultation en cardiologie pour la prise en charge et le suivi chez ces personnes devrait être envisagée.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

COMIRNATY n'a qu'une faible incidence sinon aucune sur la capacité à conduire et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets mentionnés dans la section [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Fertilité

On ignore si ce vaccin peut altérer la fertilité. Les études menées chez l'animal n'ont pas montré d'effets nocifs directs ou indirects sur la fertilité des femelles ni sur la reproduction (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

Système sanguin et lymphatique

Le vaccin ne doit pas être administré aux personnes qui reçoivent un traitement anticoagulant ou qui présentent un trouble de coagulation constituant une contre-indication à l'injection intramusculaire, sauf si les bienfaits éventuels l'emportent nettement sur les risques liés à l'administration.

Système immunitaire

L'efficacité et l'innocuité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur. Il se peut que la réponse immunitaire déclenchée par le vaccin soit moindre chez les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

On ne dispose encore d'aucune donnée sur l'utilisation de COMIRNATY chez les femmes enceintes.

Dans le cadre des essais menés chez l'animal, COMIRNATY n'a pas eu d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas ou le développement postnatal (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ne dispose encore d'aucune donnée sur l'utilisation de COMIRNATY pendant l'allaitement.

On ignore si COMIRNATY est excrété dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut toutefois exclure l'existence d'un risque pour le nouveau-né ou le nourrisson.

Il convient de mettre en balance les bienfaits de l'allaitement pour le développement et la santé avec la nécessité de vacciner la mère contre la COVID-19 d'un point de vue clinique.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 6 mois.

7.1.4 Personnes âgées

Des personnes âgées de 65 ans et plus ont participé aux études cliniques sur COMIRNATY (Original) et sur COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de COMIRNATY (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de COMIRNATY a été déduite des données d'innocuité sur les précédents vaccins COMIRNATY (Original) et COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5.

Les données accumulées au sujet de l'innocuité des préparations de COMIRNATY (Original) et de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 s'appliquent au vaccin COMIRNATY contenant le plus récent variant puisque le même procédé de fabrication est utilisé pour tous ces vaccins.

8.1.1 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)

Participants âgés de ≥ 12 ans – Après l'administration d'une dose de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel (4^e dose)

L'étude de phase II/III C4591044 (étude 5), actuellement en cours, vise à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de nouveaux vaccins bivalents, y compris COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5. Au sein des cohortes 2 et 3, respectivement, 317 participants de 12 ans et plus et 410 participants de 18 ans et plus, ont reçu COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 à 30 mcg (15 mcg/15 mcg) en 2^e dose de rappel, à la suite de la série de primovaccination et d'une première dose de rappel de COMIRNATY. L'évaluation de l'innocuité du vaccin se poursuit chez les participants de l'étude. Tous les participants ont fait l'objet d'un suivi axé sur les réactions locales et générales

mentionnées sur demande ainsi que sur l'utilisation d'un antipyrétique après l'administration du vaccin au moyen d'un journal électronique, au cours des 7 jours qui ont suivi l'administration de la dose. Le suivi des manifestations indésirables mentionnées spontanément, y compris les manifestations indésirables graves qui pourraient survenir tout au long de l'étude (de l'administration de la 1^{re} dose au mois 1 après la dernière dose [toutes les manifestations indésirables] et jusqu'à 6 mois [manifestations indésirables graves] après l'administration de la dernière dose du vaccin), est en cours.

Au cours d'une sous-étude de l'étude 5, 108 participants âgés de 12 à 17 ans, 313 participants âgés de 18 à 55 ans et 306 participants âgés de \geq 56 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY, ont reçu une dose de rappel (4^e dose) de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg) de 5,4 à 16,9 mois après l'inoculation de la 3^e dose de COMIRNATY. Les participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose) ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane d'au moins 1,5 mois.

La marge d'innocuité globale observée après l'administration de la dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose) était semblable à celle observée après l'administration de 3 doses de COMIRNATY. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 12 ans ou plus ont été les suivants : douleur au point d'injection (> 60%), fatigue (> 50 %), céphalées (> 40 %), douleur musculaire (> 20 %), frissons (> 10 %) et douleur articulaire (> 10 %).

8.1.2 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg)

Participants âgés de 5 à < 12 ans – Après l'administration d'une dose de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e rappel (4^e dose)

L'étude C4591048 (étude 6), actuellement en cours, vise à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de nouveaux vaccins bivalents, y compris COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5.

Un sous-groupe de l'étude 6 (phase III), formé de 113 participants âgés de 5 ans à < 12 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY, a reçu une dose de rappel (4^e dose) de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg) de 2,6 à 8,5 mois après l'inoculation de la 3^e dose de COMIRNATY. Les participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose) ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane d'au moins 1,6 mois.

La marge d'innocuité globale observée après l'administration de la dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose) était semblable à celle observée après l'administration de 3 doses de COMIRNATY. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 5 ans à < 12 ans ont été les suivants : douleur au point d'injection (> 60 %), fatigue (> 40 %), céphalées (> 20 %) et douleur musculaire (> 10 %).

8.1.3 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg)

L'étude C4591048 (étude 6), actuellement en cours, vise à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5. L'innocuité de la série de primovaccination (3 doses) par COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) chez les enfants âgés de 6 mois à < 5 ans a été principalement déduite des données d'innocuité sur COMIRNATY à 3 mcg administré dans le cadre de la série de primovaccination (3 doses) à des personnes de ce groupe d'âge. Les données d'innocuité issues de l'étude 6 réalisée chez des enfants âgées de 6 mois à < 5 ans ayant reçu une préparation de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 à 1,5 mcg/1,5 mcg administré comme dose de rappel (4^e dose) viennent appuyer un tel emploi.

Participants âgés de 2 à < 5 ans – Après l’administration d’une dose de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en dose de rappel (4^e dose)

Un sous-groupe de l’étude 6 (phase III), formé de 124 participants âgés de 2 à < 5 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY, a reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) de 2,2 à 8,6 mois après l’inoculation de la 3^e dose de COMIRNATY. Les participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 ont fait l’objet d’un suivi d’une durée médiane d’au moins 1,8 mois jusqu’à la date limite de collecte des données, soit le 30 novembre 2022.

La marge d’innocuité globale observée après l’administration de la dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 était semblable à celle observée après l’administration de 3 doses de COMIRNATY. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 2 à < 5 ans ont été les suivants : douleur au point d’injection (> 30 %) et fatigue (> 20 %).

Participants âgés de 6 mois à < 2 ans – Après l’administration d’une dose de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en dose de rappel (4^e dose)

Un sous-groupe de l’étude 6 (phase III), formé de 39 participants âgés de 6 mois à < 2 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY, a reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) de 2,1 à 8,6 mois après l’inoculation de la 3^e dose de COMIRNATY. Les participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 ont fait l’objet d’un suivi d’une durée médiane d’au moins 1,7 mois jusqu’à la date limite de collecte des données, soit le 30 novembre 2022.

La marge d’innocuité globale observée après l’administration de la dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 était semblable à celle observée après l’administration de 3 doses de COMIRNATY. Les effets indésirables les plus fréquents chez les participants âgés de 6 mois à < 2 ans ont été les suivants : irritabilité (> 20 %) et diminution de l’appétit (> 10 %).

8.1.4 COMIRNATY (Original : 30 mcg)

L’étude BNT162-01 (étude 1) était une étude de phase I/II à dose croissante menée en deux parties auprès de 60 participants âgés de 18 à 55 ans et de 36 participants âgés de 56 à 85 ans.

L’étude C4591001 (étude 2) est une étude de phase I/II/III de détermination de la dose, multicentrique et multinationale, comparative avec placebo sous forme de solution saline, avec répartition aléatoire et insu des observateurs, pour la sélection du candidat vaccin (phase I) et l’évaluation de l’efficacité (phase II/III) menée auprès d’environ 46 000 participants âgés de 12 ans et plus, c’est-à-dire environ 44 047 participants (22 026 dans le groupe COMIRNATY et 22 021 dans le groupe placebo) âgés de 16 ans et plus (y compris 378 et 376 adolescents âgés de 16 et 17 ans dans les groupes vaccin et placebo, respectivement) et 2260 adolescents âgés de 12 à 15 ans (1131 et 1129 dans les groupes vaccin et placebo, respectivement). Du nombre total de participants à l’étude qui ont reçu COMIRNATY, 20,7 % étaient âgés de 65 ans et plus. L’étude 2 comprenait également 200 participants atteints d’une infection par le virus de l’immunodéficience humaine (VIH) stable confirmée. Les participants VIH-positifs ont été inclus dans la population de l’analyse de l’innocuité, mais leurs données sont résumées séparément dans les analyses de l’innocuité.

Un sous-groupe de 306 participants de la phase III âgés de 18 à 55 ans a reçu une dose de rappel de COMIRNATY environ 6 mois (entre 4,8 et 8,0 mois) après avoir reçu la 2^e dose durant la portion non comparative avec placebo de l’étude 2, qui portait sur la dose de rappel. La marge d’innocuité globale observée après la dose de rappel était similaire à celle observée après 2 doses.

Dans l'étude C4591031 (étude 4), une étude comparative avec placebo ayant porté sur la dose de rappel, 5081 participants de 16 ans et plus qui avaient pris part à l'étude 2 ont été recrutés pour recevoir une dose de rappel de COMIRNATY au moins 6 mois après la 2^e dose. La marge d'innocuité globale observée après la dose de rappel était similaire à celle observée après 2 doses.

L'évaluation de l'innocuité du vaccin se poursuit chez les participants des études 2 et 4. Tous les participants de l'étude 2 âgés de 12 à 15 ans et de 16 ans et plus qui faisaient partie du sous-groupe d'évaluation de la réactogénicité, ainsi que le sous-groupe de 306 participants âgés de 18 à 55 ans qui a reçu une dose de rappel dans l'étude 2, ont fait l'objet d'un suivi axé sur les réactions locales et générales mentionnées sur demande ainsi que sur l'utilisation d'un antipyrétique après l'administration de chaque dose du vaccin au moyen d'un journal électronique, au cours des 7 jours qui ont suivi l'administration de l'une ou l'autre des deux doses. Le suivi des manifestations indésirables mentionnées spontanément, y compris les manifestations indésirables graves qui pourraient survenir tout au long de l'étude (de l'administration de la 1^{re} dose au mois 1 après la dernière dose [toutes les manifestations indésirables mentionnées spontanément] et jusqu'à 6 mois [manifestations indésirables graves] après l'administration de la dernière dose du vaccin), est en cours, y compris chez les sujets qui ont reçu une dose de rappel dans le cadre de l'étude 4.

Participants âgés de 12 ans et plus

Au moment de l'analyse des données de l'étude 2 (recueillies jusqu'au 13 mars 2021), au total 25 651 (58,2 %) participants (13 031 dans le groupe vacciné et 12 620 dans le groupe placebo) âgés de 16 ans et plus avaient été suivis pendant au moins 4 mois, et 3082 (7,0 %) participants (1778 dans le groupe vacciné et 1304 dans le groupe placebo) avaient été suivis pendant au moins 6 mois après avoir reçu la 2^e dose, au cours de la période de suivi à l'insu comparative avec placebo. En tout, 12 006 (54,5 %) participants initialement affectés au groupe vacciné pour les fins de l'étude 2 avaient été suivis pendant au moins 6 mois après avoir reçu la 2^e dose (phases à l'insu et sans insu comprises).

D'après l'analyse des données de l'étude 2 obtenues jusqu'au 13 mars 2021, date limite de collecte de données, un total de 2260 participants étaient des adolescents âgés de 12 à 15 ans (1131 dans le groupe COMIRNATY et 1129 dans le groupe placebo) et, de ce nombre, 1559 (786 dans le groupe COMIRNATY et 773 dans le groupe placebo) avaient été suivis pendant ≥ 4 mois après l'administration de la 2^e dose de COMIRNATY.

Dans les études cliniques pour lesquelles la collecte de données se terminait le 13 mars 2021 et durant lesquelles 2 doses ont été administrées à 3 semaines d'intervalle, les effets indésirables le plus souvent signalés par les participants du sous-groupe d'évaluation de la réactogénicité (n = 4924) âgés de 16 ans et plus après l'administration de l'une ou l'autre des deux doses étaient les suivants : douleur au point d'injection (84,3 %), fatigue (64,7 %), céphalées (57,1 %), douleur musculaire (40,2 %), frissons (34,7 %), douleur articulaire (25,0 %), fièvre (15,2 %), enflure au point d'injection (11,1 %) et rougeur au point d'injection (9,9 %). Les autres manifestations indésirables rapportées dans la population de l'analyse de l'innocuité (n = 21 926) âgée de 16 ans et plus, entre l'administration de la 1^{re} dose et le mois suivant l'administration de la 2^e dose, comprenaient : nausée (1,2 %), malaise (0,6 %), lymphadénopathie (0,4 %), asthénie (0,3 %), diminution de l'appétit (0,2 %), hyperhidrose (0,1 %), léthargie (0,1 %) et sueurs nocturnes (0,1 %). En général, ces effets étaient légers ou modérés et ils ont disparu quelques jours après la vaccination.

Chez les 545 participants qui ont reçu COMIRNATY et qui étaient séropositifs au regard du SRAS-CoV-2 au départ, la marge d'innocuité était semblable à celle observée dans la population générale.

Dans une étude clinique pour laquelle la collecte des données se terminait le 2 septembre 2021, les effets indésirables signalés le plus souvent ($\geq 8\%$) chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans après l'administration de toute dose ont été la douleur au point d'injection (90,5 %), la fatigue (77,5 %), les céphalées (75,5 %), les frissons (49,2 %), la douleur musculaire (42,2 %), la fièvre (24,3 %), la douleur articulaire (20,2 %), l'enflure au point d'injection (9,2 %) et la rougeur au point d'injection (8,6 %).

Dans le cadre d'une étude clinique menée chez des participants âgés de 18 à 55 ans (N = 306), 289 participants (94 %) ont rempli un journal électronique sur les effets indésirables. Les effets indésirables le plus souvent signalés ($\geq 10\%$) après l'administration de la dose de rappel ont été les suivants : douleur au point d'injection (83,0 %), fatigue (63,7 %), céphalées (48,4 %), douleur musculaire (39,1 %), frissons (29,1 %) et douleur articulaire (25,3 %).

Dans une étude clinique menée auprès d'environ 10 000 participants âgés de 16 ans et plus, les effets indésirables suivants ont été signalés spontanément après l'administration de la dose de rappel : céphalées (5 %), fièvre (4,8 %), lymphadénopathie (2,8 %), douleurs aux membres (1,1 %), nausée (0,9 %), malaise (0,7 %) et diminution de l'appétit (0,2 %).

8.1.5 COMIRNATY (Original : 10 mcg)

L'étude C4591007 (étude 3) est une étude de phase I/II/III comprenant un volet sans insu de détermination de la dose de vaccin (phase I) et un volet d'évaluation de l'efficacité et de l'immunogénicité (phase II/III) multicentrique et multinational, comparatif avec placebo sous forme de solution saline, avec répartition aléatoire et insu des observateurs. Cette étude a été menée auprès d'environ 4600 participants âgés de 5 ans à < 12 ans, dont environ 3100 ont reçu COMIRNATY à 10 mcg et 1500, le placebo pendant la phase II/III de l'étude. Ont également été admis à l'étude 3 un total de 1776 participants âgés de 6 mois à < 2 ans (1178 ont reçu COMIRNATY à 3 mcg; 598 ont reçu le placebo) et de 2750 participants âgés de 2 ans à < 5 ans (1835 ont reçu COMIRNATY à 3 mcg; 915 ont reçu le placebo) au cours de la phase II/III.

Un sous-groupe de 401 participants de la phase II/III de l'étude 3 âgés de 5 ans à < 12 ans qui avaient reçu la série de primovaccination a reçu une dose de rappel de COMIRNATY au moins 5 mois (intervalle de 5 à 9 mois) plus tard. La marge d'innocuité globale observée après la dose de rappel était similaire à celle observée après la primovaccination. L'analyse des données de ce sous-groupe a été réalisée à partir des données obtenues jusqu'au 22 mars 2022, date limite de collecte de données (suivi médian de 1,3 mois).

Participants âgés de 5 ans à < 12 ans

D'après l'analyse des données de la phase II/III de l'étude 3 obtenues jusqu'au 8 octobre 2021, date limite de collecte de données, 2268 participants (inscription initiale : 1518 dans le groupe COMIRNATY à 10 mcg et 750 dans le groupe placebo) étaient âgés de 5 ans à < 12 ans et, de ce nombre, 2171 (95,7 %) (1456 dans le groupe COMIRNATY à 10 mcg et 715 dans le groupe placebo) avaient été suivis pendant au moins 3 mois après l'administration de la 2^e dose. Une analyse des données sur les manifestations indésirables provenant de la phase II/III de l'étude 3 comprenait également 2379 autres participants (prolongation de l'évaluation de l'innocuité : 1591 dans le groupe COMIRNATY à 10 mcg et 788 dans le groupe placebo), parmi lesquels 71,2 % avaient une période de suivi d'au moins 2 semaines après l'administration de la 2^e dose. La phase d'évaluation de l'innocuité de l'étude 3 est toujours en cours.

Les effets indésirables observés après l'administration de l'une ou l'autre des deux doses dans la population de l'analyse de l'innocuité à l'inscription initiale (n = 1518) comprenant des enfants de 5 ans

à < 12 ans ont été la douleur au point d'injection (84,3 %), la fatigue (51,7 %), les céphalées (38,2 %), la rougeur au point d'injection (26,4 %), l'enflure au point d'injection (20,4 %), la douleur musculaire (17,5 %), les frissons (12,4 %), la fièvre (8,3 %), la douleur articulaire (7,6 %), la lymphadénopathie (0,9 %), les éruptions cutanées (0,5 %), la nausée (0,4 %), le malaise (0,1 %) et la diminution de l'appétit (0,1 %).

Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les participants de 5 ans à < 12 ans après l'administration de la dose de rappel (date limite de collecte de données : 22 mars 2022; suivi médian de 1,3 mois) ont été la douleur au point d'injection (73,9 %), la fatigue (45,6 %), les céphalées (34,0 %), la myalgie (18,3 %), les frissons (10,5 %), la rougeur au point d'injection (15,6 %) et l'enflure (16,4 %). La manifestation indésirable le plus souvent signalée spontanément était la lymphadénopathie (2,5 %).

8.1.6 COMIRNATY (Original : 3 mcg)

Participants âgés de 2 ans à < 5 ans

En tout, 2750 participants âgés de 2 ans à < 5 ans ont été admis au volet de phase II/III de l'étude 3 (1835 ont été affectés à COMIRNATY à 3 mcg, et 915 ont été affectés au placebo). D'après les données recueillies pendant la période de suivi à l'insu et comparative avec placebo jusqu'au 29 avril 2022, date limite de collecte des données, de ces 2750 participants, 2726 (1819 participants du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 907 du groupe placebo) ont reçu 2 doses et 1369 (50,2 %; 910 participants du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 459 du groupe placebo) ont fait l'objet d'un suivi d'au moins 4 mois après l'administration de la deuxième dose; et 886 participants (606 du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 280 du groupe placebo) ont reçu la série de primovaccination composée de 3 doses et ont fait l'objet d'un suivi médian de 1,4 mois après l'administration de la 3^e dose. Les effets indésirables observés après l'administration de n'importe laquelle des doses ont été la douleur au point d'injection (47,0 %), la fatigue (44,8 %), la rougeur au point d'injection (18,9 %), la fièvre (10,5 %), les céphalées (8,7 %), l'enflure au point d'injection (8,4 %), les frissons (5,7 %), la douleur musculaire (5,0 %), la douleur articulaire (2,4 %) et la lymphadénopathie (0,1 %).

Participants âgés de 6 mois à < 2 ans

En tout, 1776 participants âgés de 6 mois à < 2 ans ont été admis au volet de phase II/III de l'étude 3 (1178 ont été affectés à COMIRNATY à 3 mcg, et 598 ont été affectés au placebo). D'après les données recueillies pendant la période de suivi à l'insu et comparative avec placebo jusqu'au 29 avril 2022, date limite de collecte des données, sur ces 1776 participants, 1762 (1166 participants du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 596 du groupe placebo) ont reçu 2 doses et 1207 (68,5 %; 801 participants du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 406 du groupe placebo) ont fait l'objet d'un suivi d'au moins 4 mois après l'administration de la deuxième dose; et 570 participants (386 du groupe COMIRNATY à 3 mcg et 184 du groupe placebo) ont reçu la série de primovaccination composée de 3 doses et ont fait l'objet d'un suivi médian de 1,3 mois après l'administration de la 3^e dose. Les effets indésirables observés après l'administration de n'importe laquelle des doses ont été l'irritabilité (68,4 %), la diminution de l'appétit (38,6 %), la sensibilité au point d'injection (26,4 %), la rougeur au point d'injection (17,8 %), la fièvre (14,4 %), l'enflure au point d'injection (7,3 %) et la lymphadénopathie (0,2 %).

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études

cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

8.2.1 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)

Participants âgés de 12 ans et plus

Effets indésirables locaux mentionnés sur demande

Le tableau 2 présente les taux de fréquence des réactions locales mentionnées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel.

Dans la plupart des cas, les réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée; aucune réaction locale de grade 4 n'a été signalée. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réaction locale a été de 1 à 3 jours, et toutes les manifestations s'étaient résorbées après une période médiane de 1 à 3 jours.

Tableau 2 – Étude 5 : Effets indésirables locaux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'inoculation, par groupe de vaccination

Réaction locale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)		
	12-17 ans N ^a = 107 n ^b	18-55 ans (N ^a = 310) n ^b	> 55 ans (N ^a = 300) n ^b
Rougeur^c			
Tous les cas	6 (5,6)	21 (6,8)	11 (3,7)
Sévère	0	0	0
Enflure^c			
Tous les cas	8 (7,5)	23 (7,4)	8 (2,7)
Sévère	0	0	0
Douleur au point d'injection^d			
Tous les cas	75 (70,1)	236 (76,1)	172 (57,1) ^e
Sévère	1 (0,9)	0	1 (0,3) ^e
Toute réaction locale ^f	75 (70,1)	240 (77,4)	174 (57,8) ^e

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question suivant l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Légère : > 2,0 à 5,0 cm; modérée : > 5,0 à 10,0 cm; sévère : > 10,0 cm; grade 4 : nécrose (enflure ou rougeur) ou dermatite exfoliative (rougeur uniquement).

d) Légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une douleur sévère au point d'injection.

e) N = 301

f) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur > 2,0 cm, d'enflure > 2,0 cm ou de douleur au point d'injection.

Effets indésirables généraux mentionnés sur demande

Le tableau 3 présente les taux de fréquence des réactions générales mentionnées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel.

La plupart des réactions générales étaient d'intensité légère ou modérée; aucun cas de grade 4 n'a été signalé. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réaction générale a été de 2 à 4 jours, et toutes les manifestations se sont résorbées après une période médiane de 1 à 2 jours.

Tableau 3 – Étude 5 : Effets indésirables généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'inoculation, par groupe de vaccination

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)		
	12-17 ans N ^a = 107 n ^b	18-55 ans (N ^a = 309) n ^b	> 55 ans (N ^a = 300) n ^b
Fièvre			
≥ 38,0 °C	10 (9,3)	15 (4,9)	13 (4,3)
≥ 38,9 °C à 40,0 °C	1 (0,9)	0	0
Fatigue ^c			
Tous les cas	72 (67,3)	189 (61,2)	116 (38,5) ^d
Sévère	0	6 (1,9)	4 (1,3) ^d
Céphalées ^c			
Tous les cas	54 (50,5)	144 (46,6)	92 (30,7)
Sévères	0	2 (0,6)	0
Frissons ^c			
Tous les cas	25 (23,4)	68 (22,0)	36 (12,0)
Sévères	0	2 (0,6)	1 (0,3)
Vomissements ^e			
Tous les cas	3 (2,8)	6 (1,9)	29 (2,7)
Sévères	0	0	0
Diarrhée ^f			
Tous les cas	7 (6,5)	33 (10,7)	29 (9,6) ^d
Sévère	0	1 (0,3)	0 ^d
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire ^c			
Tous les cas	28 (26,2)	94 (30,4)	54 (18,0)
Sévère	0	0	0
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire ^c			
Tous les cas	13 (12,1)	46 (14,9)	36 (12,0)
Sévère	1 (0,9)	0	0
Toute réaction générale ^g	86 (80,4)	229 (74,1)	12 (53,8) ^d
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^h	36 (33,6)	105 (34,0)	74 (24,7)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question suivant l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Réaction légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; réaction modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; réaction sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une fatigue sévère, de céphalées sévères, de frissons sévères, de douleur musculaire sévère ou de douleur articulaire sévère.

d) N = 301

e) Légers : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérés : > 2 fois en 24 heures; sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison de vomissements sévères.

f) Légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison de diarrhée sévère.

g) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire

h). La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Des manifestations indésirables ont été mentionnées spontanément par 48 (6,6 %) des participants de 12 ans et plus qui ont reçu une 2^e dose de rappel dans le mois suivant la 1^{re} dose de rappel. On a dénombré 7 cas de lymphadénopathie (1,0 % des participants).

8.2.2 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg)

Participants âgés de 5 ans à < 12 ans

Effets indésirables locaux mentionnés sur demande

Le tableau 4 présente les taux de fréquence des réactions locales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel.

Dans tous les cas, les réactions locales étaient d'intensité légère ou modérée. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réaction locale a été de 1 à 2 jours, et toutes les manifestations se sont résorbées après une période médiane de 2 jours.

Tableau 4 – Étude 6 : Fréquence des effets indésirables locaux mentionnés sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'inoculation

Réaction locale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg) (N = 111) ^a n ^b %
Rougeur ^c	
Tous les cas	8 (7,2)
Sévère	0
Enflure ^c	
Tous les cas	5 (4,5)
Sévère	0
Douleur au point d'injection ^d	
Tous les cas	71 (64,0)
Sévère	0
Toute réaction locale ^e	74 (66,7)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question suivant l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Légère : $\geq 0,5$ à 2,0 cm; modérée : $> 2,0$ à 7,0 cm; sévère : $> 7,0$ cm; grade 4 : nécrose (enflure ou rougeur) ou dermatite exfoliative (rougeur uniquement).

d) Légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une douleur sévère au point d'injection.

e) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur $\geq 0,5$ cm, d'enflure $\geq 0,5$ cm ou de douleur au point d'injection.

Effets indésirables généraux mentionnés sur demande

Le tableau 5 présente les taux de fréquence des réactions générales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel. Dans la plupart des cas, les manifestations générales étaient d'intensité légère ou modérée; aucune manifestation générale de grade 4 n'a été signalée. Le temps médian écoulé avant l'apparition de l'ensemble des manifestations générales a été de 2 à 4 jours, et toutes les manifestations se sont résorbées après une période médiane de 1 à 2 jours.

Tableau 5 – Étude 6 : Effets indésirables généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'inoculation

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg) (N = 111) ^a n ^b %
Fièvre	
$\geq 38,0$ °C	5 (4,5)
$\geq 38,9$ °C à 40,0 °C	2 (1,8)
Fatigue ^c	
Tous les cas	45 (40,5)
Sévère	1 (0,9)
Céphalées ^c	
Tous les cas	28 (25,2)
Sévères	1 (0,9)
Frissons ^c	
Tous les cas	10 (9,0)
Sévères	0
Vomissements ^d	
Tous les cas	4 (3,6)
Sévères	0
Diarrhée ^e	
Tous les cas	4 (3,6)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire ^c	
Tous les cas	15 (13,5)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire ^c	
Tous les cas	10 (9,0)

Tableau 5 – Étude 6 : Effets indésirables généraux mentionnés sur demande dans les 7 jours suivant l'inoculation

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (5 mcg/5 mcg) (N = 111) ^a n ^b %
Sévère	0
Toute réaction générale ^f	58 (52,3)
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^g	26 (23,4)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question suivant l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Réaction légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; réaction modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; réaction sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une fatigue sévère, de céphalées sévères, de frissons sévères, de douleur musculaire sévère ou de douleur articulaire sévère.

d) Légers : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérés : > 2 fois en 24 heures; sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison de vomissements sévères.

e) Légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison de diarrhée sévère.

f) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température $\geq 38,0$ °C, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire.

g) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Des manifestations indésirables ont été mentionnées spontanément par 4 (3,5 %) des participants de 5 à < 12 ans qui ont reçu une 2^e dose de rappel dans le mois suivant la 1^{re} dose de rappel. On a dénombré 1 cas de lymphadénopathie (0,9 % des participants).

8.2.3 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg)

Participants âgés de 2 à < 5 ans – Après l'administration d'une dose de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en dose de rappel (4^e dose)

Effets indésirables locaux mentionnés sur demande

Le tableau 6 présente les taux de fréquence des réactions locales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose). La plupart des réactions locales ont été d'intensité légère ou modérée. Aucune réaction

locale sévère ou de grade 4 n'a été signalée. Le temps médian écoulé avant l'apparition des réactions locales a été de 1 à 2 jours, et toutes les manifestations s'étaient résorbées au bout de 1 à 3 jours.

Tableau 6 – Étude 6 : Fréquence des effets indésirables locaux mentionnés sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel (4^e dose) chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans (population de l'analyse de l'innocuité)

Réaction locale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (N = 124) ^a n ^b %
Rougeur ^c	
Tous les cas	10 (8,1)
Sévère	0
Enflure ^c	
Tous les cas	7 (5,6)
Sévère	0
Douleur au point d'injection ^d	
Tous les cas	39 (31,5)
Sévère	0
Toute réaction locale ^e	48 (38,7)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Légère : ≥ 0,5 à 2,0 cm; modérée : > 2,0 à 7,0 cm; sévère : > 7,0 cm; grade 4 : nécrose (enflure ou rougeur) ou dermatite exfoliative (rougeur uniquement).

d) Légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une douleur sévère au point d'injection.

e) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur ≥ 0,5 cm, d'enflure ≥ 0,5 cm ou de douleur au point d'injection.

Effets indésirables généraux mentionnés sur demande

Le tableau 7 présente les taux de fréquence des réactions générales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (4^e dose). Dans la plupart des cas, les réactions générales étaient d'intensité légère ou modérée. Aucune réaction générale sévère ou de grade 4 n'a été signalée. Le temps médian écoulé avant l'apparition de la plupart des réactions générales a été de 1 à 6 jours, et la plupart des manifestations se sont résorbées après une période médiane de 1 à 2 jours.

Tableau 7 – Étude 6 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel (4^e dose) chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans (population de l'analyse de l'innocuité)

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (N = 123) ^a n ^b %
Fièvre	
≥ 38,0 °C	6 (4,8) ^c
≥ 38,9 °C à 40,0 °C	0 ^c

Tableau 7 – Étude 6 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel (4^e dose) chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans (population de l'analyse de l'innocuité)

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (N = 123) ^a n ^b %
Fatigue ^d	
Tous les cas	36 (29,3)
Sévère	0
Céphalées ^d	
Tous les cas	5 (4,1)
Sévères	2 (1,6)
Frissons ^d	
Tous les cas	7 (5,7)
Sévères	0
Vomissements ^e	
Tous les cas	7 (5,7)
Sévères	0
Diarrhée ^f	
Tous les cas	6 (4,9)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire ^d	
Tous les cas	4 (3,3)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire ^d	
Tous les cas	2 (1,6)
Sévère	0
Toute réaction générale ^g	45 (36,3) ^c
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^h	14 (11,3) ^c

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) N = 124

d) Réaction légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; réaction modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; réaction sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une fatigue sévère, de céphalées sévères, de frissons sévères, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire sévère ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire sévère.

e) Légers : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérés : > 2 fois en 24 heures; sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'un choc hypotensif.

f) Légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison de diarrhée sévère.

g) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température $\geq 38,0$ °C, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire.

h) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Participants âgés de 6 mois à < 2 ans

Effets indésirables locaux mentionnés sur demande

Le tableau 8 présente les taux de fréquence des réactions locales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en dose de rappel (4^e dose). L'ensemble des réactions locales ont été d'intensité légère. Aucune réaction locale modérée, sévère ou de grade 4 n'a été signalée. Le temps médian écoulé avant l'apparition des réactions locales a été de 1 jour, et toutes les manifestations s'étaient résorbées au bout de 1 jour.

Tableau 8 – Étude 6 : Fréquence des effets indésirables locaux mentionnés sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel (4^e dose) chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans (population de l'analyse de l'innocuité)

Réaction locale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (N = 39) ^a n ^b %
Rougeur ^c	
Tous les cas	2 (5,1)
Sévère	0
Enflure ^c	
Tous les cas	1 (2,6)
Sévère	0
Sensibilité au point d'injection ^d	
Tous les cas	2 (5,3) ^e
Sévère	0 ^e
Toute réaction locale ^f	3 (7,7)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Légère : $\geq 0,5$ à $2,0$ cm; modérée : $> 2,0$ à $7,0$ cm; sévère : $> 7,0$ cm; grade 4 : nécrose (enflure ou rougeur) ou dermatite exfoliative (rougeur uniquement).

d) Légère : douleur au toucher léger; modérée : douleur au toucher léger provoquant des pleurs; sévère : douleur limitant le mouvement des membres; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une douleur sévère (sensibilité) au point d'injection.

e) N = 38

f) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur $\geq 0,5$ cm, d'enflure $\geq 0,5$ cm ou de douleur au point d'injection.

Effets indésirables généraux mentionnés sur demande

Le tableau 9 présente les taux de fréquence des réactions générales signalées sur demande dans les 7 jours suivant l'administration de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en dose de rappel (4^e dose). La plupart des réactions générales étaient d'intensité légère ou modérée; aucun cas sévère

ou de grade 4 n'a été signalé. Le temps médian écoulé avant l'apparition d'une réaction générale a été de 2 à 6 jours, et la plupart des manifestations se sont résorbées après une période médiane de 1 à 3 jours.

Tableau 9 – Étude 6 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel (4^e dose) chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans (population de l'analyse de l'innocuité)

Réaction générale	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (N = 39) ^a n ^b %
Fièvre	
≥ 38,0 °C	2 (5,1)
≥ 38,9 °C à 40,0 °C	0
Diminution de l'appétit ^c	
Tous les cas	7 (18,9) ^d
Sévère	0 ^d
Somnolence ^e	
Tous les cas	4 (10,8) ^d
Sévère	0 ^d
Irritabilité ^f	
Tous les cas	11 (29,7) ^d
Sévère	0 ^d
Toute réaction générale ^g	13 (33,3)
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^h	3 (7,7)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'inoculation du produit à l'étude.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question.

c) Légère : baisse d'intérêt pour la nourriture; modérée : diminution de l'apport alimentaire par voie orale; sévère : refus de s'alimenter; grade 4: visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une diminution sévère de l'appétit (perte d'appétit).

d) N = 37

e) Légère : périodes de sommeil prolongées ou accrues; modérée : légère apathie qui perturbe les activités normales de la vie quotidienne; sévère : perte d'intérêt pour les activités habituelles du quotidien; grade 4 : visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'une somnolence sévère (sommeil prolongé).

f) Légère : facilement consolable; modérée : exige une attention accrue; sévère : inconsolable : pleurs constants; grade 4: visite à l'urgence ou hospitalisation en raison d'irritabilité sévère (humeur maussade).

g) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température ≥ 38,0 °C, de diminution d'appétit, de somnolence ou d'irritabilité.

h) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

La population de l'analyse de l'innocuité comprenait 39 participants âgés de ≥ 6 mois à < 2 ans et 124 participants âgés de ≥ 2 ans à < 5 ans qui avaient reçu une 4^e dose de COMIRNATY Original &

Omicron BA.4/BA.5 à 3 mcg. Globalement, la durée médiane du suivi (min.; max.) après l'inoculation du produit à l'étude a été de 1,8 (1,3; 2,5) mois.

Dans l'ensemble, 6 participants (15,4 %) du groupe âgé de ≥ 6 mois à < 2 ans et 6 participants (4,8 %) du groupe âgé de ≥ 2 ans à < 5 ans ont signalé des manifestations indésirables; aucune manifestation indésirable sévère, manifestation indésirable menaçant la vie, manifestation indésirable grave, ou manifestation indésirable ayant mené au retrait de l'étude ou au décès n'a été signalée au cours de la période de 1 mois suivant l'inoculation du vaccin à l'étude.

Au cours du mois suivant l'inoculation du vaccin à l'étude, aucun effet indésirable se manifestant par une lymphadénopathie, une éruption cutanée, une anaphylaxie/hypersensibilité, une appendicite, une paralysie de Bell ou de myocardite/péricardite n'a été signalé.

8.2.4 COMIRNATY (Original : 30 mcg)

Participants âgés de 16 ans et plus – Série de primovaccination (2 doses)

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les tableaux 10 à 13 font respectivement état des fréquences et des degrés de sévérité des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY et du placebo au sein du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité formé des participants âgés de 16 ans et plus (n = 9839) qui ont fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité (effectué au moyen d'un journal électronique).

Tableau 10 – Étude 2 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY chez les participants âgés de 16 à 55 ans (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité ayant fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité*)

Réaction locale	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	COMIRNATY [‡] N ^a = 2899 n ^b (%)	Placebo N ^a = 2908 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] N ^a = 2682 n ^b (%)	Placebo N ^a = 2684 n ^b (%)
Rougeur				
Tous les cas ^c	156 (5,4)	28 (1,0)	151 (5,6)	18 (0,7)
Sévère ^d	7 (0,2)	3 (0,1)	11 (0,4)	0 (0,0)
Enflure				
Tous les cas ^c	184 (6,3)	16 (0,6)	183 (6,8)	5 (0,2)
Sévère ^d	6 (0,2)	2 (0,1)	7 (0,3)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection				
Tous les cas ^c	2426 (83,7)	414 (14,2)	2101 (78,3)	312 (11,6)
Sévère ^e	39 (1,3)	3 (0,1)	39 (1,5)	0 (0,0)
Toute réaction locale ^c	2444 (84,3)	432 (14,9)	2108 (78,6)	325 (12,1)

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée. Aucune réaction locale de grade 4 n'a été mentionnée sur demande par les participants de 16 à 55 ans.

- b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question
c) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur > 2,0 cm, d'enflure > 2,0 cm ou de douleur au point d'injection
d) Sévère : > 10,0 cm
e) Sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

Tableau 11 – Étude 2 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY chez les participants âgés de 16 à 55 ans (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité ayant fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité*)

Réaction générale	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	COMIRNATY [‡] N ^a = 2899 n ^b (%)	Placebo N ^a = 2908 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] N ^a = 2682 n ^b (%)	Placebo N ^a = 2684 n ^b (%)
Fièvre				
≥ 38,0 °C	119 (4,1)	25 (0,9)	440 (16,4)	11 (0,4)
> 38,9 °C	8 (0,3)	4 (0,1)	40 (1,5)	2 (0,1)
Fatigue				
Tous les cas	1431 (49,4)	960 (33,0)	1649 (61,5)	614 (22,9)
Sévère ^d	41 (1,4)	18 (0,6)	142 (5,3)	14 (0,5)
Céphalées				
Tous les cas	1262 (43,5)	975 (33,5)	1448 (54,0)	652 (24,3)
Sévères ^d	33 (1,1)	24 (0,8)	91 (3,4)	18 (0,7)
Frissons				
Tous les cas	479 (16,5)	199 (6,8)	1015 (37,8)	114 (4,2)
Sévères ^d	15 (0,5)	2 (0,1)	69 (2,6)	2 (0,1)
Vomissements				
Tous les cas	34 (1,2)	36 (1,2)	58 (2,2)	30 (1,1)
Sévères ^e	0 (0,0)	1 (0,0)	4 (0,1)	0 (0,0)
Diarrhée				
Tous les cas	309 (10,7)	323 (11,1)	269 (10,0)	205 (7,6)
Sévère ^f	3 (0,1)	1 (0,0)	6 (0,2)	1 (0,0)
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire				
Tous les cas	664 (22,9)	329 (11,3)	1055 (39,3)	237 (8,8)
Sévère ^d	15 (0,5)	2 (0,1)	62 (2,3)	3 (0,1)
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire				
Tous les cas	342 (11,8)	168 (5,8)	638 (23,8)	147 (5,5)
Sévère ^d	5 (0,2)	1 (0,0)	27 (1,0)	4 (0,1)
Toute réaction générale ^c	1979 (68,3)	1559 (53,6)	2034 (75,8)	1026 (38,2)
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique	805 (27,8)	398 (13,7)	1213 (45,2)	320 (11,9)

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée. Aucune réaction générale de grade 4 n'a été mentionnée sur demande par les participants de 16 à 55 ans.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température $\geq 38,0$ °C, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire

d) Réaction sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

e) Sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

f) Sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

Tableau 12 – Étude 2 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY chez les participants âgés de 56 ans et plus (sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité ayant fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité*)

Réaction locale	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	COMIRNATY [‡] N ^a = 2008 n ^b (%)	Placebo N ^a = 1989 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] N ^a = 1860 n ^b (%)	Placebo N ^a = 1833 n ^b (%)
Rougeur				
Tous les cas ^c	106 (5,3)	20 (1,0)	133 (7,2)	14 (0,8)
Sévère ^d	5 (0,2)	2 (0,1)	10 (0,5)	1 (0,1)
Enflure				
Tous les cas ^c	141 (7,0)	23 (1,2)	145 (7,8)	13 (0,7)
Sévère ^d	2 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,2)	1 (0,1)
Douleur au point d'injection				
Tous les cas ^c	1408 (70,1)	185 (9,3)	1230 (66,1)	143 (7,8)
Sévère ^e	4 (0,2)	0 (0,0)	10 (0,5)	0 (0,0)
Toute réaction locale ^c	1433 (71,4)	207 (10,4)	1243 (66,8)	158 (8,6)

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée. Aucune réaction locale de grade 4 n'a été mentionnée sur demande par les participants de 56 ans et plus.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur > 2,0 cm, d'enflure > 2,0 cm ou de douleur au point d'injection

d) Sévère : > 10,0 cm

e) Sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

Tableau 13 – Étude 2 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l’administration de chaque dose de COMIRNATY chez les participants âgés de 56 ans et plus (sous-groupe de la population de l’analyse de l’innocuité ayant fait l’objet d’un suivi de la réactogénicité*)

Réaction générale	1 ^{re} dose		2 ^e dose	
	COMIRNATY [‡] N ^a = 2008 n ^b (%)	Placebo N ^a = 1989 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] N ^a = 1860 n ^b (%)	Placebo N ^a = 1833 n ^b (%)
Fièvre				
≥ 38,0 °C	26 (1,3)	8 (0,4)	219 (11,8)	4 (0,2)
> 38,9 °C	1 (0,0)	2 (0,1)	7 (0,4)	1 (0,1)
Fatigue				
Tous les cas	677 (33,7)	447 (22,5)	949 (51,0)	306 (16,7)
Sévère ^d	3 (0,1)	3 (0,2)	60 (3,2)	2 (0,1)
De grade 4 ^g	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Céphalées				
Tous les cas	503 (25,0)	363 (18,3)	733 (39,4)	259 (14,1)
Sévères ^d	2 (0,1)	3 (0,2)	13 (0,7)	5 (0,3)
Frissons				
Tous les cas	130 (6,5)	69 (3,5)	435 (23,4)	57 (3,1)
Sévères ^d	0 (0,0)	1 (0,1)	21 (1,1)	0 (0,0)
Vomissements				
Tous les cas	10 (0,5)	9 (0,5)	13 (0,7)	5 (0,3)
Sévères ^e	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	0 (0,0)
Diarrhée				
Tous les cas	168 (8,4)	130 (6,5)	152 (8,2)	102 (5,6)
Sévère ^f	4 (0,2)	1 (0,1)	2 (0,1)	4 (0,2)
Apparition ou aggravation d’une douleur musculaire				
Tous les cas	274 (13,6)	165 (8,3)	537 (28,9)	99 (5,4)
Sévère ^d	1 (0,0)	3 (0,2)	20 (1,1)	1 (0,1)
Apparition ou aggravation d’une douleur articulaire				
Tous les cas	175 (8,7)	124 (6,2)	353 (19,0)	72 (3,9)
Sévère ^d	3 (0,1)	1 (0,1)	9 (0,5)	1 (0,1)
Toute réaction générale ^c	984 (49,0)	749 (37,7)	1203 (64,7)	516 (28,2)
Utilisation d’un antipyrétique ou d’un analgésique	382 (19,0)	224 (11,3)	688 (37,0)	170 (9,3)

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie du sous-groupe de la population de l’analyse de l’innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l’intervention à l’étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée. La seule réaction générale de grade 4 mentionnée sur demande par les participants de 56 ans ou plus a été la fatigue.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température $\geq 38,0$ °C, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire

d) Réaction sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

e) Sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

f) Sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

g) De grade 4 : qui nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

L'étude 2 comprenait également 200 participants atteints d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) stable confirmée. Chez les 100 participants atteints d'une infection par le VIH stable qui ont reçu COMIRNATY, la marge d'innocuité était semblable à celle observée dans la population générale.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

L'insu a été levé pour les participants afin que ceux du groupe placebo, une fois devenus admissibles localement en vertu de l'approbation par les organismes de réglementation en décembre 2020, puissent recevoir COMIRNATY. En tout, 25 651 (58,2 %) des participants (13 031 dans le groupe COMIRNATY et 12 620 dans le groupe placebo) âgés de 16 ans et plus avaient été suivis pendant au moins 4 mois, et 3082 (7,0 %) des participants (1778 dans le groupe COMIRNATY et 1304 dans le groupe placebo) avaient été suivis pendant au moins 6 mois après avoir reçu la 2^e dose, au cours de la période de suivi à l'insu comparative avec placebo de l'étude 2. Les manifestations indésirables mentionnées ci-dessous sont survenues chez les participants de 16 ans ou plus pendant la période de suivi à l'insu comparative avec placebo, qui se terminait au moment de la levée de l'insu.

Chez les participants de 16 à 55 ans qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin ou de placebo (12 995 dans le groupe COMIRNATY et 13 026 dans le groupe placebo), des manifestations indésirables ont été signalées spontanément par 4396 (33,8 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 2136 (16,4 %) des sujets du groupe placebo. Selon une analyse similaire réalisée chez les sujets âgés de 56 ans et plus (8931 dans le groupe COMIRNATY et 8895 dans le groupe placebo), des manifestations indésirables ont été signalées spontanément par 2551 (28,6 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 1432 (16,1 %) des sujets du groupe placebo. Chez les participants atteints d'une infection par le VIH stable (100 ayant reçu COMIRNATY et 100 ayant reçu le placebo), des manifestations indésirables ont été signalées spontanément par 29 (29 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 15 (15 %) des sujets du groupe placebo.

Des cas de lymphadénopathie ont été signalés chez 8 participants (< 0,1 %) du groupe placebo contre 87 participants (0,4 %) dans le groupe vacciné. Des paralysies de Bell (paralysie ou parésie faciale) ont été signalées chez 4 participants du groupe vacciné et chez 2 participants du groupe placebo. Chez les 4 participants du groupe vacciné, la manifestation est survenue de 3 à 48 jours après l'administration de la dernière dose, elle était légère ou modérée et sa durée a varié de 3 à 68 jours. À l'heure actuelle, on ne possède pas suffisamment d'information pour établir une relation de cause à effet avec le vaccin. Aucun autre schéma de divergence ou déséquilibre numérique notable entre les deux groupes (qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY) n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves (y compris les autres manifestations neurologiques ou neuro-inflammatoires et les manifestations thrombotiques). Le suivi cumulé de l'innocuité pendant au moins 6 mois suivant l'administration de la 2^e dose, effectué auprès d'environ

12 000 participants ayant reçu COMIRNATY, n'a révélé aucun nouveau signal évocateur d'un problème d'innocuité sur une plus longue période de suivi effectuée dans le cadre de l'étude.

Manifestations indésirables graves

Au cours de l'étude 2, chez les participants de 16 à 55 ans qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin ou de placebo (COMIRNATY = 12 995; placebo = 13 026), des manifestations indésirables graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et la levée de l'insu pendant la période de suivi ont été signalées par 103 (0,8 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 117 (0,9 %) des sujets du groupe placebo. Une analyse similaire réalisée chez les participants âgés de 56 ans et plus (n = 8931 dans le groupe COMIRNATY; n = 8895 dans le groupe placebo) a révélé que des manifestations indésirables graves avaient été signalées par 165 (1,8 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 151 (1,7 %) des sujets du groupe placebo, tous ayant reçu au moins une dose. Chez les participants atteints d'une infection par le VIH stable confirmée, des manifestations indésirables graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et la levée de l'insu pendant la période de suivi ont été signalées par 2 (2 %) du groupe COMIRNATY et 2 (2 %) des sujets du groupe placebo.

Un cas de péricardite a été signalé chez un participant du groupe vacciné contre aucun cas dans le groupe placebo. Une appendicite, considérée comme une manifestation indésirable grave, est survenue chez 27 participants, soit 15 participants du groupe vacciné et 12 du groupe placebo. À l'heure actuelle, on ne possède pas suffisamment d'information pour établir une relation de cause à effet avec le vaccin. On n'a noté aucun autre schéma de divergence ou déséquilibre numérique notable entre les deux groupes en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables graves (notamment les manifestations neurologiques, neuro-inflammatoires et thrombotiques, la myocardite et les réactions anaphylactiques au vaccin) signalées au cours de la période de suivi à l'insu comparative avec placebo de l'étude.

Participants âgés de 16 ans et plus – Après la dose de rappel

Un sous-groupe de 306 participants de la phase II/III de l'étude C4591001 (étude 2) âgés de 18 à 55 ans qui avaient reçu la série initiale de 2 doses de COMIRNATY a reçu une dose de rappel de COMIRNATY environ 6 mois (entre 4,8 et 8,0 mois) après avoir reçu la 2^e dose.

Dans l'étude C4591031 (étude 4), une étude comparative avec placebo ayant porté sur la dose de rappel, des participants de 16 ans et plus qui avaient pris part à l'étude C4591001 (étude 2) ont été recrutés pour recevoir une dose de rappel de COMIRNATY (5081 participants) ou un placebo (5044 participants) au moins 6 mois après leur 2^e dose de COMIRNATY. Les participants qui ont reçu une dose de rappel ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane de 2,5 mois après la dose de rappel (données accumulées jusqu'au 5 octobre 2021). L'âge médian des participants était de 53,0 ans (entre 16 et 87 ans), y compris 1175 participants ayant reçu une dose de rappel (23,1 %) qui étaient âgés de 65 ans ou plus; 49,1 % étaient des hommes et 50,9 % étaient des femmes, 79,0 % étaient de race blanche, 14,9 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine, 9,2 % étaient noirs ou afro-américains, 5,5 % étaient asiatiques et 1,7 % étaient autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska.

Effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande

Dans l'ensemble, dans un sous-groupe de l'étude C4591001 (étude 2), l'âge médian des participants qui ont reçu une dose de rappel était de 42 ans (entre 19 et 55 ans); 45,8 % étaient des hommes et 54,2 % étaient des femmes, 81,4 % étaient de race blanche, 27,8 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine, 9,2 % étaient noirs ou afro-américains, 5,2 % étaient asiatiques et 0,7 % étaient autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska.

Tableau 14 – Étude 2 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY (population de l'analyse de l'innocuité de la dose de rappel*)

Réaction locale	COMIRNATY [‡] Dose de rappel N ^a = 289 n ^b (%)
Rougeur ^c	
Tous les cas (> 2 cm)	17 (5,9)
Sévère	0
Enflure ^c	
Tous les cas (> 2 cm)	23 (8,0)
Sévère	1 (0,3)
Douleur au point d'injection ^d	
Tous les cas	240 (83,0)
Sévère	1 (0,3)

Remarque : Les réactions ont été notées dans le journal électronique du 1er au 7e jour après l'administration de la dose de rappel.

Remarque : Aucune réaction locale de grade 4 n'a été signalée.

* Participants de la population de l'analyse de l'innocuité ayant reçu une dose de rappel de COMIRNATY

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Légère : > 2,0 à 5,0 cm; modérée : > 5,0 à 10,0 cm; sévère : > 10,0 cm

d) Légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes

Chez les participants ayant reçu une dose de rappel, la durée moyenne des réactions au point d'injection a été de 2,6 jours pour la douleur (entre 1 et 8 jours), de 2,2 jours pour la rougeur (entre 1 et 15 jours) et de 2,2 jours pour l'enflure (entre 1 et 8 jours).

Tableau 15 – Étude 2 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY (population de l'analyse de l'innocuité de la dose de rappel*)

Réaction générale	COMIRNATY [‡] Dose de rappel N ^a = 289 n ^b (%)
Fièvre	
≥ 38,0 °C	25 (8,7)
≥ 38,0 °C à 38,4 °C	12 (4,2)
> 38,4 °C à 38,9 °C	12 (4,2)
> 38,9 °C à 40,0 °C	1 (0,3)
> 40,0 °C	0
Fatigue ^c	
Tous les cas	184 (63,7)

Tableau 15 – Étude 2 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY (population de l'analyse de l'innocuité de la dose de rappel*)

Réaction générale	COMIRNATY[‡] Dose de rappel N^a = 289 n^b (%)
Sévère	13 (4,5)
Céphalées^c	
Tous les cas	140 (48,4)
Sévères	3 (1,0)
Frissons^c	
Tous les cas	84 (29,1)
Sévères	3 (1,0)
Vomissements^d	
Tous les cas	5 (1,7)
Sévères	0
Diarrhée^e	
Tous les cas	25 (8,7)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire^c	
Tous les cas	113 (39,1)
Sévère	4 (1,4)
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire^c	
Tous les cas	73 (25,3)
Sévère	1 (0,3)
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique^f	
	135 (46,7)

Remarque : Les réactions et l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ont été notées dans un journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après l'administration de la dose de rappel.

Remarque : Aucune réaction générale de grade 4 n'a été signalée.

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie de la population de l'analyse de l'innocuité ayant reçu la dose de rappel de COMIRNATY

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Réaction légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; réaction modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; réaction sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes

d) Légers : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérés : > 2 fois en 24 heures; sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

e) Légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

f) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Dans l'ensemble, les participants qui ont reçu une dose de rappel dans l'étude C4591031 (étude 4) ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane de 2,5 mois après la dose de rappel (données accumulées jusqu'au 5 octobre 2021).

D'après l'analyse de toutes les manifestations indésirables survenues après la dose de rappel de COMIRNATY signalées spontanément jusqu'à 1 mois après l'administration par les participants âgés de 16 à 87 ans (N = 5055), les effets indésirables étaient les suivants : céphalées (5 %), fièvre (4,8 %), lymphadénopathie (2,8 %), diminution de l'appétit (0,2 %), malaise (0,7 %), nausée (0,9 %) et douleurs aux membres (1,1 %).

Manifestations indésirables graves

Parmi les participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY ou un placebo (COMIRNATY = 5055; placebo = 5020; données accumulées jusqu'au 5 octobre 2021), des manifestations indésirables graves ont été signalées par 0,3 % des sujets du groupe COMIRNATY et 0,5 % des sujets du groupe placebo. Aucun schéma de divergence ou déséquilibre numérique notable entre les deux groupes (qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY) n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables graves. Un patient de l'étude 2, âgé de 17 ans, a reçu un diagnostic de myocardite trois jours après avoir reçu une dose de rappel (3^e dose). Le participant a été traité et s'est rétabli.

Adolescents âgés de 12 à 15 ans – Série de primovaccination (2 doses)

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les tableaux 16 et 17 font respectivement état des fréquences et des degrés de sévérité des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY et du placebo au sein du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité comprenant des participants âgés de 12 à 15 ans qui ont fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité (effectué au moyen d'un journal électronique).

Tableau 16 – Étude 2 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction locale	COMIRNATY [‡] 1 ^{re} dose N ^a = 1127 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = 1127 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] 2 ^e dose N ^a = 1097 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = 1078 n ^b (%)
Rougeur				
Tous les cas (> 2 cm)	65 (5,8)	12 (1,1)	55 (5,0)	10 (0,9)
Sévère ^c	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Enflure				
Tous les cas (> 2 cm)	78 (6,9)	11 (1,0)	54 (4,9)	6 (0,6)
Sévère ^c	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection				
Tous les cas	971 (86,2)	263 (23,3)	866 (78,9)	193 (17,9)

Sévère ^d	11 (1,0)	0 (0,0)	7 (0,6)	0 (0,0)
Toute réaction locale ^e	976 (86,6)	271 (24,0)	872 (79,5)	198 (18,4)

Remarque : Les réactions ont été notées dans le journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après la vaccination.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Sévère : > 10,0 cm

d) Sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

e) Toute réaction locale : tous les cas de rougeur > 2,0 cm, d'enflure > 2,0 cm, ou de douleur au point d'injection

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie de la population de l'analyse de l'innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

Tableau 17 – Étude 2 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [‡] 1 ^{re} dose N ^a = 1127 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = 1127 n ^b (%)	COMIRNATY [‡] 2 ^e dose N ^a = 1097 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = 1078 n ^b (%)
Fièvre				
≥ 38,0 °C	114 (10,1)	12 (1,1)	215 (19,6)	7 (0,6)
> 38,9 °C	11 (1,0)	2 (0,2)	25 (2,3)	1 (0,1)
Fatigue				
Tous les cas	677 (60,1)	457 (40,6)	726 (66,2)	264 (24,5)
Sévère ^c	15 (1,3)	8 (0,7)	26 (2,4)	4 (0,4)
Céphalées				
Tous les cas	623 (55,3)	396 (35,1)	708 (64,5)	263 (24,4)
Sévères ^c	11 (1,0)	9 (0,8)	22 (2,0)	1 (0,1)
Frissons				
Tous les cas	311 (27,6)	109 (9,7)	455 (41,5)	73 (6,8)
Sévères ^c	5 (0,4)	2 (0,2)	20 (1,8)	0 (0,0)
Vomissements				
Tous les cas	31 (2,8)	10 (0,9)	29 (2,6)	12 (1,1)
Sévères ^d	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée				
Tous les cas	90 (8,0)	82 (7,3)	65 (5,9)	43 (4,0)
Sévère ^e	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire				
Tous les cas	272 (24,1)	148 (13,1)	355 (32,4)	90 (8,3)
Sévère ^c	2 (0,2)	0 (0,0)	6 (0,5)	2 (0,2)
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire				
Tous les cas	109 (9,7)	77 (6,8)	173 (15,8)	51 (4,7)
Sévère ^c	1 (0,1)	0 (0,0)	4 (0,4)	0 (0,0)
Toute réaction générale ^f	877 (77,8)	636 (56,4)	904 (82,4)	439 (40,7)

Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique	413 (36,6)	111 (9,8)	557 (50,8)	95 (8,8)
--	------------	-----------	------------	----------

Remarques : Les réactions et l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ont été notées dans un journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après l'administration de chaque dose.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Réaction sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

d) Sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

e) Sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

f) Toute réaction générale : tous les cas de fièvre caractérisée par une température $\geq 38,0$ °C, de fatigue, de vomissements, de frissons, de diarrhée, de céphalées, d'apparition ou d'aggravation d'une douleur musculaire, ou d'apparition ou d'aggravation d'une douleur articulaire

* Participants répartis aléatoirement et faisant partie de la population de l'analyse de l'innocuité qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

D'après l'analyse de toutes les manifestations indésirables survenues lors de l'étude 2 après l'administration de l'une ou l'autre des doses et signalées spontanément jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose par les participants âgés de 12 à 15 ans (N = 2260; 1131 dans le groupe COMIRNATY et 1129 dans le groupe placebo), les manifestations indésirables qui n'avaient pas été répertoriées dans les réactions locales et générales mentionnées sur demande étaient la lymphadénopathie (9 [0,8 %] et 2 [0,2 %], respectivement) et la nausée (5 [0,4 %] et 1 [0,1 %], respectivement).

D'après l'analyse de toutes les manifestations indésirables survenues lors de l'étude 2 entre l'administration de la 1^{re} dose et la levée de l'insu pour le participant, 69,0 % des sujets âgés de 12 à 15 ans ont fait l'objet d'un suivi d'au moins 4 mois après l'administration de la 2^e dose. Chez ceux qui avaient reçu au moins 1 dose du vaccin à l'étude (1131 dans le groupe COMIRNATY et 1129 dans le groupe placebo), des manifestations indésirables ont été signalées spontanément par 95 (8,4 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 113 (10,0 %) des sujets du groupe placebo.

Des manifestations indésirables non graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose pendant la période de suivi ont été signalées par 5,8 % des sujets du groupe COMIRNATY et 5,8 % des sujets du groupe placebo. Pendant la période visée, on a constaté un déséquilibre numérique des cas de lymphadénopathie signalés qui étaient vraisemblablement liés à l'intervention à l'étude : ils étaient considérablement plus nombreux dans le groupe COMIRNATY (7) que dans le groupe placebo (1). L'analyse de la période de suivi à l'insu comparative avec placebo n'a mis en évidence aucun autre schéma de divergence ou déséquilibre numérique notable entre les deux groupes (qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY) en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves (y compris les manifestations neurologiques ou neuro-inflammatoires et les manifestations thrombotiques). L'analyse de la période de suivi sans insu n'a mis en évidence aucun schéma de divergence notable en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY.

Manifestations indésirables graves

Au cours de l'étude 2, chez les participants de 12 à 15 ans qui avaient reçu au moins 1 dose de vaccin ou de placebo (1131 dans le groupe COMIRNATY et 1129 dans le groupe placebo), des manifestations

indésirables graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et la levée de l'insu pour le participant pendant la période de suivi ont été signalés par 10 (0,9 %) des sujets du groupe COMIRNATY et 2 (0,2 %) des sujets du groupe placebo. Dans la population retenue pour ces analyses, 69,0 % (786 dans le groupe COMIRNATY et 773 dans le groupe placebo) des participants avaient fait l'objet d'un suivi d'une durée d'au moins 4 mois après l'administration de la 2^e dose. D'après l'analyse de la période de suivi à l'insu comparative avec placebo, aucun schéma de divergence notable entre les deux groupes (qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY) n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables graves (y compris les manifestations neurologiques ou neuro-inflammatoires et les manifestations thrombotiques). D'après l'analyse de la période de suivi sans insu, aucun schéma de divergence notable entre les deux groupes (qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY) n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables graves. Un patient de l'étude 2, âgé de 16 ans, a reçu un diagnostic de myopéricardite 3 jours après avoir reçu sa 2^e dose. Le participant a été traité et s'est rétabli.

8.2.5 COMIRNATY (Original : 10 mcg)

Enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – Série de primovaccination (2 doses)

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les tableaux 18 et 19 font respectivement état des fréquences et des degrés de sévérité des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY et du placebo au sein du sous-groupe de la population de l'analyse de l'innocuité à l'inscription initiale comprenant des participants âgés de 5 ans à < 12 ans qui ont fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité (effectué au moyen d'un journal électronique).

Tableau 18 – Étude 3 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction locale	COMIRNATY [‡] 1 ^{re} dose N ^a = 1511 n ^c (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^{a,b} = 748 n ^c (%)	COMIRNATY [‡] 2 ^e dose N ^a = 1501 n ^c (%)	Placebo 2 ^e dose N ^{a,b} = 740 n ^c (%)
Rougeur^d				
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	222 (14,7)	43 (5,7)	278 (18,5)	40 (5,4)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,2)	0 (0,0)
Enflure^d				
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	158 (10,5)	20 (2,7)	229 (15,3)	20 (2,7)
Sévère	1 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Douleur au point d'injection^e				
Tous les cas	1119 (74,1)	234 (31,3)	1065 (71,0)	218 (29,5)
Sévère	4 (0,3)	0 (0,0)	5 (0,3)	0 (0,0)

Remarque : Les réactions ont été notées dans le journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après la vaccination.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins 1 fois par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) Les dénominateurs (N) utilisés pour calculer les pourcentages pour les réactions de rougeur et d'enflure dans le groupe placebo étaient de 749 après la 1^{re} dose et de 741 après la 2^e dose, en raison d'une erreur du journal électronique.

c) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

d) Sévère : > 7,0 cm

e) Sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

Tableau 19 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [‡] 1 ^{re} dose N ^a = 1511 n ^c (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^{a,b} = 748 n ^c (%)	COMIRNATY [‡] 2 ^e dose N ^a = 1501 n ^c (%)	Placebo 2 ^e dose N ^{a,b} = 740 n ^c (%)
Fièvre				
≥ 38,0 °C	38 (2,5)	10 (1,3)	98 (6,5)	9 (1,2)
> 38,9 °C	3 (0,2)	1 (0,1)	9 (0,6)	1 (0,1)
Fatigue^d				
Tous les cas	508 (33,6)	234 (31,3)	592 (39,4)	180 (24,3)
Sévère	4 (0,3)	1 (0,1)	11 (0,7)	1 (0,1)
Céphalées^d				
Tous les cas	339 (22,4)	180 (24,1)	420 (28,0)	138 (18,6)
Sévères	2 (0,1)	4 (0,5)	3 (0,2)	0 (0,0)
Frissons^d				
Tous les cas	70 (4,6)	35 (4,7)	147 (9,8)	32 (4,3)
Sévères	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,1)	1 (0,1)
Vomissements^e				
Tous les cas	33 (2,2)	11 (1,5)	28 (1,9)	6 (0,8)
Sévères	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diarrhée^f				
Tous les cas	89 (5,9)	31 (4,1)	79 (5,3)	35 (4,7)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire^d				
Tous les cas	137 (9,1)	51 (6,8)	175 (11,7)	55 (7,4)
Sévère	1 (0,1)	0 (0,0)	1 (0,1)	0 (0,0)
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire^d				
Tous les cas	50 (3,3)	41 (5,5)	78 (5,2)	27 (3,6)
Sévère	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique^g				
	217 (14,4)	62 (8,3)	296 (19,7)	60 (8,1)

Remarque : Les réactions et l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ont été notées dans un journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après l'administration de chaque dose.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins 1 fois par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

Tableau 19 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l’administration de chaque dose chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l’analyse de l’innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [‡] 1 ^{re} dose N ^a = 1511 n ^c (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^{a,b} = 748 n ^c (%)	COMIRNATY [‡] 2 ^e dose N ^a = 1501 n ^c (%)	Placebo 2 ^e dose N ^{a,b} = 740 n ^c (%)
-------------------	---	---	--	--

b) Les dénominateurs (N) utilisés pour calculer les pourcentages pour la réaction de fièvre et l’utilisation d’un antipyrétique dans le groupe placebo étaient de 749 après la 1^{re} dose et de 741 après la 2^e dose, en raison d’une erreur du journal électronique.

c) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

d) Réaction sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

e) Sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

f) Sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

g) Le degré de sévérité n’a pas été noté pour l’utilisation d’un antipyrétique ou d’un analgésique.

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l’intervention à l’étude

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Au moment de l’analyse des données de l’étude 3 concernant les enfants de 5 ans à < 12 ans (inscription initiale : 1518 dans le groupe COMIRNATY à 10 mcg et 750 dans le groupe placebo), 99,5 % des participants avaient été suivis pendant au moins 30 jours et 95,7 % des participants avaient été suivis pendant au moins 3 mois après l’administration de la 2^e dose.

Des manifestations indésirables graves ont été signalées par 1 participant (0,1 %) dans chaque groupe entre l’administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l’administration de la 2^e dose pendant la période de suivi du groupe à l’inscription initiale, après avoir reçu le vaccin ou le placebo jusqu’à la date limite de collecte de données. Aucune manifestation indésirable grave considérée comme étant liée à la vaccination n’a été signalée.

Des manifestations indésirables non graves survenues entre l’administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l’administration de la 2^e dose pendant la période de suivi du groupe à l’inscription initiale ont été signalées par 10,9 % des sujets du groupe COMIRNATY à 10 mcg et 9,1 % des sujets du groupe placebo. Une lymphadénopathie a été signalée chez 13 (0,9 %) participants du groupe COMIRNATY à 10 mcg et chez 1 (0,1 %) participant du groupe placebo. Tous les cas ont été considérés comme légers, avec une médiane du temps écoulé avant la survenue de cette manifestation de 3 jours après l’administration de la 1^{re} dose et de 2 jours après l’administration de la 2^e dose dans le groupe vacciné. La durée médiane était de 3,5 jours (intervalle de 1 à 14 jours) dans le groupe vacciné. Des troubles cutanés et sous-cutanés (y compris les éruptions cutanées, la dermatite, l’eczéma et l’urticaire) ont été signalés chez 17 participants (1,1 %) du groupe vacciné et chez 5 participants (0,7 %) du groupe placebo. La plupart des manifestations sont survenues de 3 à 11 jours après l’administration de la 2^e dose, étaient considérées comme légères et ont disparu spontanément. Aucun autre schéma de divergence notable entre les deux groupes qui serait évocateur d’une relation de causalité avec COMIRNATY n’a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves. Aucun cas de myocardite/péricardite ou d’anaphylaxie n’avait été signalé à la date limite de collecte des données.

Enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – Après la dose de rappel

Un sous-groupe de participants de la phase II/III âgés de 5 ans à < 12 ans qui avaient reçu la série de primovaccination de COMIRNATY a reçu une dose de rappel au moins 5 mois plus tard (après 5 à

9 mois; 86,8 % des participants ont reçu la dose de rappel au moins 8 mois après l'administration de la 2^e dose). Ceux qui avaient été vaccinés avant le 22 février 2022 composaient la population retenue pour l'analyse de l'innocuité (n = 401) et ont fait l'objet d'un suivi médian de 1,3 mois entre la vaccination et la date limite de collecte des données, soit le 22 mars 2022.

L'âge médian de ces 401 participants était de 8,0 ans (entre 5 ans et < 12 ans); 52,4 % étaient de sexe masculin et 47,6 % étaient de sexe féminin, 70,1 % étaient de race blanche, 7,2 % étaient noirs ou afro-américains, 22,9 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine, 7,7 % étaient asiatiques et 2,0 % étaient autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska.

Effets indésirables locaux et généraux mentionnés sur demande

Le tableau 20 et le tableau 21 font état de la fréquence et de la sévérité des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY chez les participants de la phase II/III âgés de 5 ans à < 12 ans.

Chez les participants ayant reçu une dose de rappel, la durée moyenne des réactions au point d'injection a été de 2,4 jours pour la douleur (entre 1 et 35 jours), de 2,3 jours pour la rougeur (entre 1 et 12 jours) et de 2,3 jours pour l'enflure (entre 1 et 9 jours).

Tableau 20 – Étude 3 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction locale	COMIRNATY [‡] Dose de rappel N ^a = 371 n ^b (%)
Rougeur ^c	
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	58 (15,6)
Sévère	1 (0,3)
Enflure ^c	
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	61 (16,4)
Sévère	0
Douleur au point d'injection ^d	
Tous les cas	274 (73,9)
Sévère	2 (0,5)

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

Remarque : Les réactions ont été relevées dans le journal électronique et lors d'évaluations cliniques non planifiées, du 1^{er} au 7^e jour après la vaccination.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins 1 fois par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Légère : ≥ 0,5 à 2,0 cm; modérée : > 2,0 à 7,0 cm; sévère : > 7,0 cm

d) Légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes

Tableau 21 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [†] Dose de rappel N ^a = 371 n ^b (%)
Fièvre	
≥ 38,0 °C	25 (6,7)
> 38,9 °C	3 (0,8)
Fatigue ^c	
Tous les cas	169 (45,6)
Sévère	7 (1,9)
Céphalées ^c	
Tous les cas	126 (34,0)
Sévères	0
Frissons ^c	
Tous les cas	39 (10,5)
Sévères	1 (0,3)
Vomissements ^d	
Tous les cas	9 (2,4)
Sévères	0
Diarrhée ^e	
Tous les cas	18 (4,9)
Sévère	1 (0,3)
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire ^c	
Tous les cas	68 (18,3)
Sévère	0
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire ^c	
Tous les cas	25 (6,7)
Sévère	0
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^f	114 (30,7)

Tableau 21 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande (et pourcentage de patients touchés), selon la sévérité maximale, dans les 7 jours suivant la dose de rappel de COMIRNATY chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [‡] Dose de rappel N ^a = 371 n ^b (%)
-------------------	--

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

Remarque : Les réactions et l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ont été relevées dans le journal électronique et lors d'évaluations cliniques non planifiées, du 1^{er} au 7^e jour après la vaccination.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins 1 fois par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Réaction légère : qui n'interfère pas avec les activités quotidiennes; réaction modérée : qui interfère avec les activités quotidiennes; réaction sévère : qui empêche de vaquer aux activités quotidiennes

d) Légers : 1 ou 2 fois en 24 heures; modérés : > 2 fois en 24 heures; sévères : qui commandent une hydratation intraveineuse

e) Légère : 2 ou 3 selles molles en 24 heures; modérée : 4 ou 5 selles molles en 24 heures; sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

f) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Dans l'ensemble, les 401 participants qui ont reçu une dose de rappel de COMIRNATY ont fait l'objet d'un suivi d'une durée médiane de 1,3 mois entre la vaccination et la date limite de collecte des données.

D'après l'analyse de toutes les manifestations indésirables signalées spontanément jusqu'à 1 mois après la dose de rappel par les participants âgés de 5 ans à < 12 ans (N = 401), l'effet indésirable qui n'avait pas été répertorié dans les réactions locales et générales mentionnées sur demande était la lymphadénopathie (n =10; 2,5 %).

Manifestations indésirables graves

À la date limite de collecte des données, aucune manifestation indésirable grave n'avait été signalée suivant l'administration de la dose de rappel de COMIRNATY.

8.2.6 COMIRNATY (Original : 3 mcg)

Enfants âgés de 2 ans à < 5 ans – Série de primovaccination (3 doses)

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les tableaux 22 et 23 font respectivement état des fréquences des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY et du placebo chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans qui ont fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité (effectué au moyen d'un journal électronique).

Tableau 22 – Étude 3 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction locale	COMIRNATY [†] 1 ^{re} dose N ^a = de 1814 à 1825 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = de 905 à 909 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 2 ^e dose N ^a = de 1772 à 1779 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = de 877 à 878 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 3 ^e dose N ^a = de 547 à 552 n ^b (%)	Placebo 3 ^e dose N ^a = 262 n ^b (%)
Rougeur						
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	160 (8,8)	77 (8,5)	202 (11,4)	50 (5,7)	60 (10,9)	9 (3,4)
Sévère ^c	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0	0	0
Enflure						
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	67 (3,7)	26 (2,9)	102 (5,7)	18 (2,1)	17 (3,1)	3 (1,1)
Sévère ^c	0	0	0	0	0	0
Douleur au point d'injection						
Tous les cas	559 (30,8)	186 (20,6)	550 (31,0)	178 (20,3)	146 (26,7)	35 (13,4)
Sévère ^d	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

† COMIRNATY à 3 mcg (vaccin codant pour la protéine *Spike* [protéine S] de la souche Wuhan-Hu-1 du SARS-CoV-2 [Original]).

Remarque : Les réactions ont été notées dans le journal électronique du 1er au 7e jour après la vaccination.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Sévère : > 7,0 cm

d) Sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

Tableau 23 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose chez les enfants âgés de 2 ans à < 5 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [†] 1 ^{re} dose N ^a = de 1813 à 1824 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = de 905 à 909 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 2 ^e dose N ^a = de 1772 à 1779 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = de 877 à 878 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 3 ^e dose N ^a = de 547 à 552 n ^b (%)	Placebo 3 ^e dose N ^a = 262 n ^b (%)
Fièvre						
≥ 38,0 °C	95 (5,2)	48 (5,3)	88 (4,9)	46 (5,2)	28 (5,1)	11 (4,2)
> 38,9 °C	14 (0,8)	8 (0,9)	21 (1,2)	8 (0,9)	4 (0,7)	3 (1,1)
Fatigue						
Tous les cas	539 (29,7)	277 (30,6)	456 (25,7)	201 (22,9)	134 (24,5)	57 (21,8)
Sévère ^c	6 (0,3)	5 (0,6)	8 (0,5)	3 (0,3)	2 (0,4)	0
Céphalées						
Tous les cas	81 (4,5)	44 (4,9)	81 (4,6)	36 (4,1)	27 (4,9)	11 (4,2)
Sévères ^c	0	1 (0,1)	0	1 (0,1)	0	0

Frissons						
Tous les cas	41 (2,3)	22 (2,4)	53 (3,0)	23 (2,6)	18 (3,3)	7 (2,7)
Sévères ^c	3 (0,2)	0	0	0	1 (0,2)	0
Vomissements						
Tous les cas	54 (3,0)	24 (2,7)	61 (3,4)	29 (3,3)	9 (1,6)	10 (3,8)
Sévères ^d	0	0	0	0	0	0
Diarrhée						
Tous les cas	139 (7,7)	72 (8,0)	118 (6,7)	64 (7,3)	28 (5,1)	13 (5,0)
Sévère ^e	0	0	1 (0,1)	0	0	0
Apparition ou aggravation d'une douleur musculaire						
Tous les cas	43 (2,4)	15 (1,7)	46 (2,6)	21 (2,4)	11 (2,0)	4 (1,5)
Sévère ^c	1 (0,1)	0	0	0	0	0
Apparition ou aggravation d'une douleur articulaire						
Tous les cas	14 (0,8)	18 (2,0)	24 (1,4)	9 (1,0)	7 (1,3)	2 (0,8)
Sévère ^c	0	0	0	0	1 (0,2)	0
Utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ^f						
	197 (10,8)	83 (9,1)	177 (9,9)	74 (8,4)	47 (8,5)	18 (6,9)

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

† COMIRNATY à 3 mcg (vaccin codant pour la protéine *Spike* [protéine S] de la souche Wuhan-Hu-1 du SARS-CoV-2 [Original]).

Remarque : Les réactions et l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique ont été notées dans un journal électronique du 1er au 7e jour après l'administration de chaque dose.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Réaction sévère : qui empêche le sujet de vaquer à ses activités quotidiennes

d) Sévère : qui commande une hydratation intraveineuse

e) Sévère : 6 selles molles ou plus en 24 heures

f) La sévérité n'a pas été notée en ce qui a trait à l'utilisation d'un antipyrétique ou d'un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Au moment de l'analyse des données de l'étude 3 concernant les enfants de 2 ans à < 5 ans (606 du groupe COMIRNATY et 280 du groupe placebo), 76,6 % des participants avaient été suivis pendant au moins 30 jours après l'administration de la 3^e dose.

Des manifestations indésirables graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et la fin du mois ayant suivi l'administration de la 3^e dose (suivi médian global de 1,4 mois après l'administration de la 3^e dose) ont été signalées par 0,7 % des sujets du groupe COMIRNATY et 0,9 % des sujets du groupe placebo. Un cas de fièvre signalé comme une manifestation indésirable grave (température maximale atteinte : 40,3 °C) le 3^e jour suivant l'administration de la 2^e dose à un enfant de 4 ans a été considéré comme possiblement lié à la vaccination.

Des manifestations indésirables non graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l'administration de la 3^e dose pendant la période de suivi toujours en cours ont été signalées par 18,5 % des sujets du groupe COMIRNATY et 18,5 % des sujets du groupe placebo.

Entre l'administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l'administration de la 3^e dose, une lymphadénopathie a été signalée chez 1 (0,1 %) sujet du groupe COMIRNATY, alors qu'aucun cas (0,0 %) n'a été signalé chez les sujets du groupe placebo. Aucun autre schéma de divergence notable

entre les deux groupes qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves.

Enfants âgés de 6 mois à < 2 ans – Série de primovaccination (3 doses)

Effets indésirables mentionnés sur demande

Les tableaux 24 et 25 font respectivement état des fréquences des réactions locales et générales mentionnées sur demande qui sont survenues au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose de COMIRNATY et du placebo chez des enfants âgés de 6 mois à < 2 ans qui ont fait l'objet d'un suivi de la réactogénicité (effectué au moyen d'un journal électronique).

Tableau 24 – Étude 3 : Fréquence des réactions locales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l'administration de chaque dose chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans (population de l'analyse de l'innocuité*)

Réaction locale	COMIRNATY [†] 1 ^{re} dose N ^a = de 1159 à 1173 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = de 591 à 595 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 2 ^e dose N ^a = de 1137 à 1147 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = de 590 à 591 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 3 ^e dose N ^a = de 362 à 365 n ^b (%)	Placebo 3 ^e dose N ^a = 170 n ^b (%)
Rougeur						
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	124 (10,6)	44 (7,4)	107 (9,3)	39 (6,6)	26 (7,1)	9 (5,3)
Sévère ^c	0	0	0	0	1 (0,3)	0
Enflure						
Tous les cas (≥ 0,5 cm)	46 (3,9)	15 (2,5)	45 (3,9)	9 (1,5)	10 (2,7)	3 (1,8)
Sévère ^c	0	0	0	0	0	0
Sensibilité au point d'injection						
Tous les cas	192 (16,6)	66 (11,2)	171 (15,0)	50 (8,5)	58 (16,0)	20 (11,8)
Sévère ^d	0	0	1 (0,1)	0	0	0

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l'intervention à l'étude

† COMIRNATY à 3 mcg (vaccin codant pour la protéine *Spike* [protéine S] de la souche Wuhan-Hu-1 du SARS-CoV-2 [Original]).

Remarque : Les réactions ont été notées dans le journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après la vaccination.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l'administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Sévère : > 7,0 cm

d) Sévère : diminution de l'amplitude du mouvement du membre

Tableau 25 – Étude 3 : Fréquence des réactions générales mentionnées sur demande au cours des 7 jours ayant suivi l’administration de chaque dose chez les enfants âgés de 6 mois à < 2 ans (population de l’analyse de l’innocuité*)

Réaction générale	COMIRNATY [†] 1 ^{re} dose N ^a = de 1159 à 1173 n ^b (%)	Placebo 1 ^{re} dose N ^a = de 591 à 595 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 2 ^e dose N ^a = de 1137 à 1147 n ^b (%)	Placebo 2 ^e dose N ^a = de 590 à 591 n ^b (%)	COMIRNATY [†] 3 ^e dose N ^a = de 362 à 365 n ^b (%)	Placebo 3 ^e dose N ^a = 170 n ^b (%)
Fièvre						
≥ 38,0 °C	85 (7,2)	43 (7,2)	85 (7,4)	36 (6,1)	25 (6,8)	10 (5,9)
> 38,9 °C à 40,0 °C	20 (1,7)	7 (1,2)	24 (2,1)	7 (1,2)	6 (1,6)	1 (0,6)
Diminution de l’appétit						
Tous les cas	257 (22,2)	125 (21,2)	252 (22,2)	106 (18,0)	73 (20,2)	23 (13,5)
Sévère ^c	3 (0,3)	1 (0,2)	4 (0,4)	1 (0,2)	4 (1,1)	0
Somnolence						
Tous les cas	313 (27,0)	173 (29,3)	271 (23,8)	125 (21,2)	72 (19,9)	22 (12,9)
Sévère ^d	2 (0,2)	2 (0,3)	4 (0,4)	1 (0,2)	1 (0,3)	1 (0,6)
Irritabilité						
Tous les cas	593 (51,2)	279 (47,2)	539 (47,4)	240 (40,7)	158 (43,6)	64 (37,6)
Sévère ^e	7 (0,6)	0	7 (0,6)	5 (0,8)	1 (0,3)	0
Utilisation d’un antipyrétique ou d’un analgésique ^f	281 (24,0)	117 (19,7)	243 (21,2)	111 (18,8)	70 (19,2)	28 (16,5)

* Participants répartis aléatoirement qui ont reçu au moins 1 dose de l’intervention à l’étude

† COMIRNATY à 3 mcg (vaccin codant pour la protéine *Spike* [protéine S] de la souche Wuhan-Hu-1 du SARS-CoV-2 [Original]).

Remarque : Les réactions et l’utilisation d’un antipyrétique ou d’un analgésique ont été notées dans un journal électronique du 1^{er} au 7^e jour après l’administration de chaque dose.

a) N : nombre de participants qui ont répondu au moins par « oui » ou par « non » pour la réaction en question après l’administration de la dose considérée

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Sévère : refus de s’alimenter

d) Sévère : incapacitante; perte d’intérêt pour les activités habituelles du quotidien

e) Sévère : sujet inconsolable; pleurs constants

f) La sévérité n’a pas été notée en ce qui a trait à l’utilisation d’un antipyrétique ou d’un analgésique.

Manifestations indésirables mentionnées spontanément

Au moment de l’analyse des données de l’étude 3 concernant les enfants de 6 mois à < 2 ans (386 du groupe COMIRNATY et 184 du groupe placebo), 83,7 % des participants avaient été suivis pendant au moins 30 jours après l’administration de la 3^e dose.

Des manifestations indésirables graves survenues entre l’administration de la 1^{re} dose et la fin du mois ayant suivi l’administration de la 3^e dose (suivi médian de 1,3 mois après l’administration de la 3^e dose) ont été signalées chez 1,4 % des sujets du groupe COMIRNATY et 2,3 % des sujets du groupe placebo. Aucune manifestation indésirable grave considérée comme étant liée à la vaccination n’a été signalée.

Des manifestations indésirables non graves survenues entre l'administration de la 1^{re} dose et la fin du mois ayant suivi l'administration de la 3^e dose pendant la période de suivi toujours en cours ont été signalées par 29,1 % des sujets du groupe COMIRNATY et 26,3 % des sujets du groupe placebo.

Entre l'administration de la 1^{re} dose et le 30^e jour ayant suivi l'administration de la 3^e dose, une lymphadénopathie a été signalée chez 2 (0,2 %) sujets du groupe COMIRNATY, alors qu'aucun cas (0 %) n'a été signalé dans le groupe placebo. Aucun autre schéma de divergence notable entre les deux groupes qui serait évocateur d'une relation de causalité avec COMIRNATY n'a été observé en ce qui concerne certaines catégories de manifestations indésirables non graves.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables ci-après ont été observés depuis l'autorisation de l'emploi de COMIRNATY.

Troubles cardiaques : myocardite et/ou péricardite (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*)

Troubles du système immunitaire : réactions allergiques sévères, y compris l'anaphylaxie

Troubles de l'appareil musculosquelettique et des tissus conjonctifs : douleur aux membres (bras)

Troubles du système nerveux : paralysie faciale ou paralysie de Bell, hypoesthésie, paresthésie, étourdissements

Troubles cutanés et sous-cutanés et autres réactions d'hypersensibilité : éruptions cutanées, prurit, urticaire, angiœdème, érythème polymorphe

Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au produit ne peuvent pas toujours être établis avec certitude. Ils sont inclus pour les raisons suivantes : a) il est généralement reconnu qu'ils correspondent à des réactions consécutives à la vaccination; b) ils sont potentiellement graves; ou c) la fréquence à laquelle ils ont été déclarés le justifie.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée. On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante de COMIRNATY avec d'autres vaccins.

Il ne faut pas mélanger COMIRNATY avec d'autres vaccins ou produits dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

L'ARN messager à nucléoside modifié que renferme COMIRNATY code pour la protéine *Spike* (protéine S) du variant Omicron de la sous-lignée KP.2 du SRAS-CoV-2. L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques, qui les libèrent dans les cellules de l'hôte, où ils sont traduits en un antigène, en l'occurrence la protéine *Spike* (protéine S) du SRAS-CoV-2. La présence de cet antigène déclenche des réponses immunitaires humorale (production d'anticorps neutralisants) et cellulaire qui peuvent contribuer à protéger la personne vaccinée contre la COVID-19.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Pendant la période de conservation, évitez d'exposer directement le produit (quelle que soit sa présentation) à la lumière du soleil et aux rayons ultraviolets et réduisez au minimum son exposition à l'éclairage ambiant.

Quelles que soient les conditions de conservation, le vaccin ne doit pas être utilisé après la date de péremption imprimée sur les fioles ou les seringues préremplies, ainsi que sur les boîtes.

Ne recongelez pas les fioles décongelées.

Entreposage avant l'utilisation

Fioles unidoses ou multidoses

Les boîtes de fioles unidoses ou multidoses de COMIRNATY peuvent être livrées congelées à une température extrêmement basse dans des conteneurs isothermes remplis de glace sèche.

À leur réception, les fioles unidoses ou multidoses congelées peuvent être immédiatement placées dans un réfrigérateur entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F) pour être décongelées et conservées pour une période unique d'une durée maximale de 10 semaines au cours de la période de conservation. La date de péremption des 10 semaines au réfrigérateur doit être inscrite sur la boîte au moment où celle-ci est transférée au réfrigérateur. Le temps de décongélation des boîtes de 10 fioles est indiqué ci-dessous :

Couleur du capuchon et de l'étiquette des fioles	Temps de décongélation maximal d'une boîte de 10 fioles (à une température de 2 à 8 °C)
Gris foncé Bleu foncé	6 heures
Gris pâle Bleu pâle Jaune	2 heures

Autrement, les fioles unidoses ou multidoses congelées peuvent être conservées dans un congélateur à ultra-basse température, à une température comprise entre -90 et -60 °C (-130 et -76 °F). Ne pas conserver les fioles entre -25 et -15 °C (-13 et 5 °F). Une fois décongelées, les fioles ne doivent pas être recongelées.

Les boîtes de fioles unidoses ou multidoses de COMIRNATY peuvent également être livrées à une température comprise entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F). Si les fioles ont été livrées à une température comprise entre 2 et 8 °C, elles doivent être conservées à une température comprise entre 2 et 8 °C. Il faut vérifier que la date de péremption sur la boîte a bien été mise à jour pour indiquer la nouvelle date de péremption de 10 semaines au réfrigérateur.

Seringues préremplies

Les seringues préremplies COMIRNATY peuvent être conservées entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F) jusqu'à la date de péremption imprimée sur les boîtes ainsi que sur les étiquettes des seringues. **NE PAS CONGELER.**

Entreposage au moment de l'utilisation

Fioles unidoses ou multidoses

Si elles n'ont pas été précédemment décongelées entre 2 et 8 °C (35 et 46 °F), laisser les fioles unidoses ou multidoses décongeler à la température ambiante (jusqu'à 25 °C [77 °F]) pendant 30 minutes.

Les fioles unidoses ou multidoses décongelées peuvent être conservées à la température ambiante jusqu'à 25 °C (77 °F) pour un total de 12 heures avant la perforation initiale.

NE PAS DILUER AVANT L'ADMINISTRATION.

Après la perforation initiale d'une fiole unidose ou multidose, celle-ci doit être conservée entre 2 et 25 °C (35 et 77 °F). Les fioles doivent être jetées 12 heures après la perforation initiale.

Les fioles unidoses ou multidoses décongelées peuvent être manipulées dans les conditions d'éclairage ambiant.

Seringues préremplies

Après avoir enlevé le capuchon et fixé une aiguille appropriée à la seringue, il faut utiliser la seringue préremplie immédiatement ou en l'espace de 4 heures.

Transport

Fioles unidoses ou multidoses

Si une redistribution locale des stocks de vaccin s'impose, les boîtes pleines de fioles unidoses ou multidoses non perforées peuvent être transportées à une température de -90 à -60 °C (-130 à -76 °F); les boîtes pleines de fioles unidoses ou multidoses non perforées ou les fioles unidoses ou multidoses individuelles non perforées peuvent également être transportées à une température de 2 à 8 °C (35 à 46 °F).

Seringues préremplies

Les seringues préremplies peuvent être transportées à une température de 2 à 8 °C (35 à 46 °F). Elles ne doivent jamais être congelées.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

COMIRNATY doit être préparé par un professionnel de la santé au moyen d'une technique aseptique pour assurer la stérilité de la suspension préparée.

Les fioles unidoses ou multidoses de COMIRNATY renferment une suspension congelée qui ne contient aucun agent de conservation, qui doit être décongelée et qui peut devoir être diluée avant l'administration.

Il faut accorder une attention particulière à la couleur du capuchon et de la bordure de l'étiquette de la fiole ainsi qu'à l'information inscrite sur l'étiquette et suivre les instructions correspondantes. Pour prendre connaissance des renseignements importants sur la manipulation et la préparation pour l'administration, veuillez consulter les sections [11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : vaccin à ARNm contre la COVID-19

Nom de l'ingrédient médicinal :

ARNm codant pour la protéine *Spike* (protéine S) du SRAS-CoV-2 doté d'une coiffe en 5' (m₂^{7,3'-O}Gppp[m₁^{2'-O}]ApG) et d'une queue poly(A) de 110 nucléotides en 3' comprenant une séquence de liaison de 10 nucléotides

Caractéristiques du produit

COMIRNATY (vaccin à ARNm contre la COVID-19) renferme de l'ARN messager (ARNm) simple brin hautement purifié doté d'une coiffe en 5', qui est produit par transcription acellulaire in vitro à partir de la matrice d'ADN qui code pour la protéine *Spike* (protéine S) du variant Omicron KP.2 du SRAS-CoV-2.

Ce vaccin se présente sous la forme d'une suspension blanche ou blanc cassé.

Pour les personnes de 12 ans et plus : **NE PAS DILUER** (fioles unidoses à capuchon gris pâle/étiquette à bordure gris pâle)

Une fiole unidose contient 1 dose de 0,3 mL. Une dose (0,3 mL) renferme 30 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19; l'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Pour les personnes de 12 ans et plus : **NE PAS DILUER** (fioles multidoses à capuchon gris foncé/étiquette à bordure gris foncé)

Une fiole multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL. Une dose (0,3 mL) renferme 30 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19; l'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Pour les enfants de 5 ans à 11 ans : **NE PAS DILUER** (fioles unidoses à capuchon bleu pâle/étiquette à bordure bleu pâle)

Une fiole unidose contient 1 dose de 0,3 mL. Une dose (0,3 mL) renferme 10 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19; l'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Pour les enfants de 5 ans à 11 ans : **NE PAS DILUER** (fioles multidoses à capuchon bleu foncé/étiquette à bordure bleu foncé)

Une fiole multidose (2,25 mL) contient 6 doses de 0,3 mL. Une dose (0,3 mL) renferme 10 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19; l'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

Pour les enfants de 6 mois à 4 ans : **DILUER AVANT L'ADMINISTRATION** (fioles multidoses à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune)

Une fiole multidose (0,48 mL) contient 3 doses de 0,3 mL **après la dilution**. Une dose (0,3 mL) renferme 3 mcg de vaccin à ARNm contre la COVID-19; l'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY chez les personnes âgées de 6 mois et plus ont été déduites

des données issues d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par COMIRNATY (Original) et sont étayées par les résultats des études ayant évalué l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 à des personnes âgées de 6 mois et plus.

14.1.1 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)

Immuno-génicité relative du vaccin chez des participants âgés de plus de 12 ans – Après l'administration d'une 2^e dose de rappel du vaccin bivalent COMIRNATY

L'étude de phase II/III C4591044 (étude 5), actuellement en cours, vise à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immuno-génicité de nouveaux vaccins bivalents, y compris COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5. Un sous-groupe de l'étude 5 (phase II/III), formé de 107 participants âgés de 12 à 17 ans, de 313 participants âgés de 18 à 55 ans et de 306 participants âgés de 56 ans et plus qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY (vaccin original; 2 doses en primovaccination et 1 dose de rappel), a reçu COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg; vaccin bivalent) en 2^e dose de rappel 11,1 mois (temps médian; de 5,4 à 16,9 mois) après la 1^{re} dose de rappel. Les participants avaient fait l'objet d'un suivi d'une période médiane de 1,5 mois à la date limite de collecte des données, soit le 31 octobre 2022. L'âge médian était de 48,0 ans; 42,7 % des participants étaient des hommes, 57,3 % étaient des femmes, 80,6 % étaient de race blanche, 11,4 % étaient d'origine hispanique ou latino-américaine, 5,9 % étaient asiatiques et 11,4 % étaient noirs ou afro-américains.

14.1.2 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg)

Immuno-génicité relative du vaccin chez des enfants âgés de 6 mois à < 5 ans – Après l'administration de la dose de rappel (4^e dose)

L'étude principale C4591048 (étude 6), de phase I/II/III, vise à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immuno-génicité du vaccin bivalent COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5. Un sous-groupe de l'étude 6, formé de 60 participants âgés de 6 mois à < 5 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY (3 mcg), a reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (4^e dose) de 60 à 240 jours avant l'admission à l'étude. La population évaluable quant à l'immuno-génicité (qui présentait ou non des signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 4^e dose) comprenait 58 participants âgés de 6 mois à < 5 ans (23 étaient âgés de 6 mois à < 2 ans, et 35, de 2 à < 5 ans). Au total, 50,0 % des participants étaient de sexe masculin. La plupart des participants étaient blancs (58,6 %), et 5,2 % étaient noirs ou afro-américains, 15,5 % étaient asiatiques et 20,7 % étaient métissés. On comptait 25,9 % d'Hispaniques ou Latino-Américains. L'âge médian lors de l'administration de la 4^e dose était de 19,0 mois dans le groupe des 6 mois à < 2 ans et de 2,0 ans dans le groupe des 2 à < 5 ans. Dans l'ensemble, des maladies concomitantes ont été signalées chez 8,6 % des participants. En tout, 27,6 % des participants présentaient des signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude, c'est-à-dire lors de l'administration de la 4^e dose.

14.1.3 COMIRNATY (Original : 30 mcg)

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY ont été évaluées dans le cadre de l'étude 2, une étude de détermination de la dose de phase I/II/III, multicentrique et multinationale, comparative avec placebo, avec répartition aléatoire et insu des observateurs, pour la sélection du candidat vaccin et l'évaluation de l'efficacité, menée auprès de personnes âgées de 12 ans et plus. Lors de la répartition aléatoire, les participants ont été stratifiés en fonction de l'âge (12 à 15 ans, 16 à 55 ans ou 56 ans et plus), et au moins 40 % d'entre eux faisaient partie de la strate des 56 ans et plus. Les personnes immunodéprimées et celles qui avaient déjà reçu un diagnostic clinique ou microbiologique de

COVID-19 ont été exclues de cette étude. Par contre, les personnes atteintes d'une maladie préexistante stable (par définition, maladie qui n'avait pas nécessité de modification majeure du traitement ni d'hospitalisation pour cause d'aggravation au cours des 6 semaines ayant précédé l'admission) et celles que l'on savait atteintes d'une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB) y ont été admises.

Au cours du volet de phase II/III de l'étude 2, d'après les données accumulées jusqu'au 14 novembre 2020, environ 44 000 participants âgés de 12 ans et plus ont été répartis aléatoirement selon un rapport de 1:1 pour recevoir 2 doses de COMIRNATY ou de placebo. Les analyses de l'efficacité ont porté sur les données des participants qui avaient reçu leur 2^e dose au cours des 19 à 42 jours ayant suivi la primovaccination. La majorité des sujets vaccinés (93,1 %) ont reçu la 2^e dose de 19 à 23 jours après l'administration de la 1^{re} dose. En principe, les participants seront suivis pendant une période maximale de 24 mois aux fins de l'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19.

La population de l'analyse du paramètre d'efficacité principal comptait 36 621 participants âgés de 12 ans et plus (soit 18 242 participants du groupe COMIRNATY et 18 379 participants du groupe placebo) qui n'ont présenté aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose. Le tableau 26 fait état de certaines caractéristiques démographiques de la population à l'étude.

Tableau 26 – Caractéristiques démographiques (population évaluable quant au paramètre d'efficacité principal)^a (Données accumulées jusqu'au 14 novembre 2020)

	COMIRNATY[‡] (N = 18 242) n (%)	Placebo (N = 18 379) n (%)
Sexe		
Hommes	9318 (51,1)	9225 (50,2)
Femmes	8924 (48,9)	9154 (49,8)
Âge (ans)		
Moyenne (É.-T.)	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)
Médiane	52,0	52,0
Min.-max.	(12,89)	(12,91)
Groupe d'âge		
de 12 à 15 ans	46 (0,3)	42 (0,2)
de 16 à 64 ans	14 216 (77,9)	14 299 (77,8)
de 65 à 74 ans	3176 (17,4)	3226 (17,6)
≥ 75 ans	804 (4,4)	812 (4,4)
Race		
Blancs	15 110 (82,8)	15 301 (83,3)
Noirs ou Afro-Américains	1617 (8,9)	1617 (8,8)
Autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska	118 (0,6)	106 (0,6)
Asiatiques	815 (4,5)	810 (4,4)
Natifs d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	48 (0,3)	29 (0,2)
Autre ^b	534 (2,9)	516 (2,8)
Origine ethnique		

Tableau 26 – Caractéristiques démographiques (population évaluable quant au paramètre d'efficacité principal)^a (Données accumulées jusqu'au 14 novembre 2020)

	COMIRNATY[‡] (N = 18 242) n (%)	Placebo (N = 18 379) n (%)
Hispanique ou latino-américaine	4886 (26,8)	4857 (26,4)
Ni hispanique ni latino-américaine	13 253 (72,7)	13 412 (73,0)
Non précisée	103 (0,6)	110 (0,6)
Affections concomitantes^c		
Oui	8432 (46,2)	8450 (46,0)
Non	9810 (53,8)	9929 (54,0)

[‡] Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) Ensemble des participants admissibles répartis aléatoirement qui ont reçu toutes les doses prévues dans l'intervalle prédéfini, qui n'ont commis aucune autre violation importante du protocole de l'avis du clinicien et qui ne présentaient pas de signe évocateur d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant le 7^e jour après l'administration de la 2^e dose

b) Comprend les groupes multiraciaux et les personnes de race non précisée

c) Nombre de participants atteints d'au moins 1 maladie concomitante qui accroît le risque de contracter une forme sévère de la COVID-19

- Affection pulmonaire chronique (p. ex., emphysème ou bronchite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique et fibrose kystique) ou asthme modéré ou sévère
- Cardiopathie d'importance (p. ex., insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, cardiopathie congénitale et hypertension pulmonaire)
- Obésité (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²)
- Diabète (de type 1, de type 2 ou gestationnel)
- Hépatopathie
- Infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (non pris en compte dans l'analyse de l'efficacité)

Dans le but d'évaluer la protection conférée par la vaccination de rappel, un sous-ensemble de participants à l'étude 2 a été recruté dans des centres sélectionnés; 306 participants de 18 à 55 ans ont été de nouveau répartis de façon aléatoire pour recevoir une dose de rappel environ 6 mois après avoir reçu les deux doses initiales (intervalle médian entre la deuxième dose et la dose de rappel : 6,8 mois; min.-max. : 4,8-8,0 mois). L'âge médian au moment de la dose de rappel était de 42,0 ans, et 46,3 % des participants étaient des hommes.

Dans l'étude 4, une étude comparative avec placebo ayant porté sur la dose de rappel, 5081 participants de 16 ans et plus qui avaient pris part à l'étude 2 ont été recrutés pour recevoir une dose de rappel de COMIRNATY au moins 6 mois après leur 2^e dose. L'âge médian au moment de la dose de rappel était de 53 ans, et 49 % des participants étaient des hommes.

14.1.4 COMIRNATY (Original : 10 mcg)

Participants âgés de 5 ans à < 12 ans

L'étude 3 est une étude de phase I/II/III qui a été menée auprès de sujets âgés de 6 mois à < 12 ans et qui comprenait un volet sans insu de détermination de la dose de vaccin (phase I) et un volet d'évaluation de l'immunogénicité et de l'efficacité (phase II/III) multicentrique et multinational, comparatif avec placebo sous forme de solution saline, avec répartition aléatoire et insu des observateurs.

Participants âgés de 5 ans à < 12 ans : Les caractéristiques démographiques des sujets de l'étude 3 concernant l'âge, le sexe, la race et l'origine ethnique étaient généralement similaires chez les sujets âgés de 5 ans à < 12 ans qui ont reçu COMIRNATY à 10 mcg et chez ceux qui ont reçu le placebo. Parmi les 1518 participants (groupe à l'inscription initiale) âgés de 5 ans à < 12 ans qui ont reçu au moins 1 dose de COMIRNATY à 10 mcg, il y avait 52,6 % de garçons et 47,4 % de filles, 79,3 % de Blancs, 5,9 % de Noirs ou Afro-Américains, 21,0 % d'Hispaniques ou Latino-Américains, 5,9 % d'Asiatiques et 0,8 % d'Autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska.

Une analyse descriptive de l'efficacité dans le cadre de l'étude 3 portait sur 1968 enfants âgés de 5 ans à < 12 ans qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection jusqu'au 7^e jour suivant l'administration de la 2^e dose. Cette analyse a servi à évaluer les cas confirmés de COVID-19 symptomatique recensés jusqu'à la date limite de collecte des données, soit le 8 octobre 2021.

Le tableau 27 présente les caractéristiques démographiques particulières des participants qui n'ont présenté aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose.

Tableau 27 – Caractéristiques démographiques : participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d'une infection antérieure jusqu'au 7^e jour après l'administration de la 2^e dose – phase II/III – enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – population évaluable quant à l'efficacité – données accumulées jusqu'au 8 octobre 2021

	COMIRNATY [‡] 10 mcg/dose (N ^a = 1305) n ^b (%)	Placebo (N ^a = 663) n ^b (%)
Sexe		
Masculin	679 (52,0)	343 (51,7)
Féminin	626 (48,0)	320 (48,3)
Âge à la vaccination		
Moyenne (É.-T.)	8,2 (1,93)	8,1 (1,98)
Médiane	8,0	8,0
Min.-max.	(5-11)	(5-11)
Race		
Blancs	1018 (78,0)	514 (77,5)
Noirs ou Afro-Américains	76 (5,8)	48 (7,2)
Autochtones de l'Amérique du Nord ou de l'Alaska	< 1,0 %	< 1,0 %
Asiatiques	86 (6,6)	46 (6,9)
Natifs d'Hawaï ou d'une autre île du Pacifique	< 1,0 %	< 1,0 %
Autre ^c	110 (8,4)	52 (7,8)
Origine ethnique		
Hispanique ou latino-américaine	243 (18,6)	130 (19,6)
Ni hispanique ni latino-américaine	1059 (81,1)	533 (80,4)
Non précisée	< 1,0 %	< 1,0 %
Affections concomitantes ^d		
Oui	262 (20,1)	133 (20,1)
Non	1043 (79,9)	530 (79,9)

Tableau 27 – Caractéristiques démographiques : participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure jusqu’au 7^e jour après l’administration de la 2^e dose – phase II/III – enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – population évaluable quant à l’efficacité – données accumulées jusqu’au 8 octobre 2021

	COMIRNATY[‡] 10 mcg/dose (N^a = 1305) n^b (%)	Placebo (N^a = 663) n^b (%)
--	---	--

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N = nombre de sujets dans le groupe désigné de la population évaluable quant à l’efficacité qui ne présentaient pas de signes d’infection par le SRAS-CoV-2 avant le 7^e jour suivant l’administration de la 2^e dose. C’est cette valeur qui a servi de dénominateur pour le calcul des pourcentages. La population évaluable quant à l’efficacité était composée de l’ensemble des participants admissibles répartis aléatoirement qui ont reçu toutes les doses prévues dans l’intervalle prédéfini et qui n’ont commis aucune violation importante du protocole de l’avis du clinicien.

b) n : nombre de participants qui ont présenté la réaction en question

c) Comprend les groupes multiraciaux et les personnes de race non précisée

d) Nombre de participants qui présentaient au moins 1 affection concomitante qui accroissait le risque de contracter une forme sévère de la COVID-19 (d’après *MMWR* 69(32);1081-1088) et/ou qui étaient obèses (indice de masse corporelle ≥ 95^e percentile)

14.1.5 COMIRNATY (Original : 3 mcg)

Participants âgés de 2 ans à < 5 ans : La population évaluable quant à l’immunogénicité pour qui aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 n’a été décelé jusqu’à 1 mois après l’administration de la 3^e dose de COMIRNATY comprenait 143 participants âgés de 2 ans à < 5 ans. La plupart des participants retenus pour l’analyse étaient blancs (69,2 %), et 5,6 % étaient noirs ou afro-américains, 11,2 % étaient asiatiques et 11,9 % étaient métissés. On comptait 11,2 % d’Hispaniques ou Latino-Américains. Dans la population évaluable quant à l’immunogénicité (indépendamment des signes évocateurs d’une infection antérieure), 11 participants sur 204 (5,4 %) avaient déjà eu une infection par le SRAS-CoV-2 au début de l’étude.

Participants âgés de 6 mois à < 2 ans : La population évaluable quant à l’immunogénicité pour qui aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 n’a été décelé jusqu’à 1 mois après l’administration de la 3^e dose de COMIRNATY comprenait 82 participants âgés de 6 mois à < 2 ans. La plupart des participants retenus pour l’analyse étaient blancs (72,0 %), et 1,2 % étaient noirs ou afro-américains, 13,4 % étaient asiatiques et 12,2 % étaient métissés. On comptait 15,9 % d’Hispaniques ou Latino-Américains. L’âge médian était de 16,0 mois, et 62,2 % des participants étaient des hommes. Dans la population évaluable quant à l’immunogénicité (indépendamment des signes évocateurs d’une infection antérieure), 6 participants sur 132 (4,5 %) avaient déjà eu une infection par le SRAS-CoV-2 au début de l’étude.

14.2 Résultats de l'étude

14.2.1 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg)

14.2.1.1 Immunogénicité chez des participants âgés de 12 ans ou plus – Après l'administration d'une 2^e dose de rappel (4^e dose)

Lors de l'analyse d'un sous-groupe de l'étude 5, 105 participants âgés de 12 à 17 ans, 297 participants âgés de 18 à 55 ans et 286 participants de 56 ans et plus qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY (vaccin original; 2 en primovaccination et 1 en rappel) ont reçu COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (15 mcg/15 mcg, vaccin bivalent) en 2^e dose de rappel (4^e dose). Les taux d'infection par le SRAS CoV 2 au départ étaient de 75,2 % chez les 12 à 17 ans, de 71,7 % chez les 18 à 55 ans et de 61,5 % chez les 56 ans et plus.

Une analyse comparant les titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) ciblant Omicron BA.4/BA.5 et la souche de référence obtenus chez des participants de 56 ans et plus qui avaient reçu COMIRNATY Original & Omicron BA.4/5 en 2^e dose de rappel lors de l'étude 5 à ceux d'un sous-groupe de participants de l'étude 4 qui avaient reçu COMIRNATY en 2^e dose de rappel a démontré la supériorité de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 sur COMIRNATY d'après le rapport des moyennes géométriques (RMG), sa non-infériorité d'après la différence des taux de réponse sérologique dirigée contre le variant Omicron BA.4/BA.5 et sa non-infériorité quant à la réponse immunitaire dirigée contre la souche de référence, d'après le RMG (tableaux 28 et 29).

Une analyse comparant les NT50 ciblant Omicron BA.4/BA.5 obtenus chez les participants de 18 à 55 ans et ceux de 56 ans et plus qui avaient reçu COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 en 2^e dose de rappel lors de l'étude 5 a démontré la non-infériorité de la réponse dirigée contre Omicron BA.4/BA.5 chez les 18 à 55 ans comparativement aux 56 ans et plus, tant d'après le RMG que de la différence des taux de réponse sérologique (tableaux 28 et 29).

L'étude a également mesuré le taux de NT50 dirigés contre le variant Omicron BA.4/BA.5 du SRAS-CoV-2 avant et 1 mois après la vaccination chez les participants qui avaient reçu une 2^e dose de rappel (tableau 30).

Tableau 28 – Rapports des moyennes géométriques – étude 5 – participants qui présentaient ou non des signes évocateurs d'une infection – population évaluable quant à l'immunogénicité

Test de neutralisation du SRAS-CoV-2	Point d'évaluation ^a	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 Étude 5				COMIRNATY [‡] Sous-groupe de l'étude 4		Comparaison entre les groupes d'âge	Comparaison entre les groupes vaccinés
		18 à 55 ans		56 ans et plus		56 ans et plus		COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans	≥ 56 ans COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5/ COMIRNATY
		n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)

Tableau 28 – Rapports des moyennes géométriques – étude 5 – participants qui présentaient ou non des signes évocateurs d’une infection – population évaluable quant à l’immunogénicité

Variant Omicron BA.4/BA.5 – NT50 (titre) ^e	1 mois	297	4455,9 (3851,7-5154,8)	284	4158,1 (3554,8-4863,8)	282	938,9 (802,3-1098,8)	0,98 (0,83-1,16) ^f	2,91 (2,45-3,44) ^g
Souche de référence – NT50 (titre) ^e	1 mois	-	-	286	16 250,1 (14 499,2-18 212,4)	289	10 415,5 (9366,7-11 581,8)	-	1,38 (1,22-1,56) ^h

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

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang

b) n = nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au point d’évaluation désigné

c) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation du logarithme moyen des titres et des IC correspondants (d’après la distribution t de Student). Les résultats d’analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times \text{LIQ}$.

d) Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la différence des moyennes des moindres carrés et des IC correspondants d’après l’analyse des titres d’anticorps neutralisants transformés en logarithme au moyen d’un modèle de régression linéaire dont les variables étaient le titre d’anticorps neutralisants initiaux (sur l’échelle logarithmique) et le groupe de vaccination ou le groupe d’âge.

e) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été mesurés au moyen d’un test 384-Well validé (souche originale [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et sous-variants BA.4 et BA.5 de la lignée Omicron B.1.1.529).

f) La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l’IC bilatéral à 95 % pour le RMG était $> 0,67$.

g) La supériorité était établie si la limite inférieure de l’IC bilatéral à 95 % pour le RMG était > 1 .

h) La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l’IC bilatéral à 95 % pour le RMG était $> 0,67$ et que l’estimation ponctuelle du RMG était $\geq 0,8$.

Tableau 29 – Différence dans les taux de réponse sérologique – groupe COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 de l'étude 5 et sous-groupe COMIRNATY de l'étude 4 – participants présentant ou non des signes évocateurs d'une infection – population évaluable quant à l'immunogénicité

Test de neutralisation du SRAS-CoV-2	Point d'évaluation ^a	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 Étude 5				COMIRNATY [‡] Sous-groupe de l'étude 4		Comparaison entre les groupes d'âge	Comparaison entre les groupes vaccinés
		18 à 55 ans		56 ans et plus		56 ans et plus		COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 18 à 55 ans/ ≥ 56 ans	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5/ COMIRNATY ≥ 56 ans
		n ^b	N ^c (%) (IC à 95 % ^d)	n ^b	N ^c (%) (IC à 95 % ^d)	n ^b	N ^c (%) (IC à 95 % ^d)	Différence ^e (IC à 95 % ^f)	Différence ^e (IC à 95 % ^f)
Variant Omicron BA.4/BA.5 – NT50 (titre) ^g	1 mois	294	180 (61,2) (55,4-66,8)	282	188 (66,7) (60,8-72,1)	273	127 (46,5) (40,5-52,6)	-3,03 (-9,68-3,63) ^h	26,77 (19,59-33,95) ⁱ

Abréviations : IC = intervalle de confiance; LIQ = limite inférieure de quantification; NT50 = titre d'anticorps neutralisants à 50 %; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

Remarque : La réponse sérologique est définie par la multiplication par au moins 4 des NT50 depuis le début de l'étude. Lorsque la mesure initiale se situe en deçà de la LIQ, un résultat équivalant à au moins 4 fois la LIQ obtenu après la vaccination est considéré comme une réponse sérologique.

a) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang

b) N = nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au point d'évaluation ayant précédé la vaccination et au point d'évaluation désigné; c'est cette valeur qui a servi de dénominateur pour le calcul des pourcentages.

c) n = nombre de participants ayant obtenu une réponse sérologique lors du test en question au point d'évaluation désigné

d) IC bilatéral exact d'après la méthode Clopper-Pearson

e) Différence de proportions, exprimée en pourcentage

f) IC bilatéral, calculé d'après la méthode de Miettinen et Nurminen stratifiée en fonction de la catégorie de titres d'anticorps neutralisants établie au départ (< valeur médiane, ≥ valeur médiane) pour la différence de proportions. Les titres médians d'anticorps neutralisants mesurés au départ ont été calculés à partir des données colligées des deux groupes de comparaison.

g) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été mesurés au moyen d'un test 384-Well validé (sous-variants BA.4 et BA.5 de la lignée Omicron B.1.1.529).

h) La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse sérologique était > -10 %.

i) La non-infériorité était établie si la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de pourcentage de patients ayant obtenu une réponse sérologique était > -5 %.

Tableau 30 – Moyenne géométrique des titres d’après le résultat du test initial de dépistage du SRAS-CoV-2 – sous-groupe COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 de l’étude 5 – avant et 1 mois après la 2^e dose de rappel – participants âgés de 12 ans et plus – population évaluable quant à l’immunogénicité

Test de neutralisation du SRAS-CoV-2	Résultat du test initial de dépistage du SRAS-CoV-2	Point d’évaluation ^a	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5					
			12 à 17 ans		18 à 55 ans		56 ans et plus	
			n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)
Omicron BA.4/BA.5 – NT50 (titre) ^f	Ensemble	Avant la vaccination	104	1105,8 (835,1-1464,3)	294	569,6 (471,4-688,2)	284	458,2 (365,2-574,8)
		1 mois	105	8212,8 (6807,3-9908,7)	297	4455,9 (3851,7-5154,8)	284	4158,1 (3554,8-4863,8)
	Positif ^d	Avant la vaccination	78	1791,1 (1379,6-2325,3)	210	1181,4 (1005,3-1388,3)	174	1291,7 (1027,5-1623,8)
		1 mois	79	9892,5 (8114,6-12 059,8)	213	6031,6 (5203,9-6991,0)	176	6688,9 (5664,4-7898,8)
	Négatif ^e	Avant la vaccination	26	260,2 (157,1-430,9)	84	91,9 (71,5-118,1)	110	88,9 (69,8-113,4)
		1 mois	26	4666,1 (3096,1-7032,2)	84	2067,7 (1530,2-2793,9)	108	1916,2 (1489,5-2465,1)
Souche de référence – NT50 (titre) ^f	Ensemble	Avant la vaccination	105	6863,3 (5587,8-8430,1)	296	4017,3 (3430,7-4704,1)	284	3690,6 (3082,2-4419,0)
		1 mois	105	23 641,3 (20 473,1-27 299,8)	296	16 323,3 (14 686,5-18 142,6)	286	16 250,1 (14 499,2-18 212,4)
	Positif ^d	Avant la vaccination	79	8685,4 (7062,7-10 680,9)	213	7068,6 (6251,9-7992,0)	174	8082,1 (6843,6-9544,8)
		1 mois	79	25 991,8 (22 377,5-30 189,8)	212	19 076,6 (17 056,5-21 336,0)	176	21 273,3 (18 604,2-24 325,3)
	Négatif ^e	Avant la vaccination	26	3356,2 (2106,9-5346,2)	83	942,3 (705,6-1258,3)	110	1068,0 (835,9-1364,6)
		1 mois	26	17 725,2 (12 376,4-25 385,7)	84	11 014,6 (8793,9-13 796,0)	110	10 560,6 (8827,1-12 634,5)

Tableau 30 – Moyenne géométrique des titres d’après le résultat du test initial de dépistage du SRAS-CoV-2 – sous-groupe COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 de l’étude 5 – avant et 1 mois après la 2^e dose de rappel – participants âgés de 12 ans et plus – population évaluable quant à l’immunogénicité

Test de neutralisation du SRAS-CoV-2	Résultat du test initial de dépistage du SRAS-CoV-2	Point d’évaluation ^a	COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5					
			12 à 17 ans		18 à 55 ans		56 ans et plus	
			n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; LIQ = limite inférieure de quantification; MGT = moyenne géométrique des titres; protéines N = protéines N du SRAS-CoV-2; TAAN = test d’amplification des acides nucléiques; NT50 = titre d’anticorps neutralisants à 50 %; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2

- a) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang
- b) n = nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au point d’évaluation désigné
- c) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation du logarithme moyen des titres et des IC correspondants (d’après la distribution t de Student). Les résultats d’analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.
- d) Détection d’anticorps dirigés contre les protéines N au départ, résultat positif au TAAN au départ ou antécédents médicaux de COVID-19
- e) Non-détection d’anticorps dirigés contre les protéines N au départ, résultat négatif au TAAN au départ et absence d’antécédents médicaux de COVID-19
- f) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été mesurés au moyen d’un test 384-Well validé (souche originale [USA-WA1/2020, isolée en janvier 2020] et sous-variants BA.4 et BA.5 de la lignée Omicron B.1.1.529).

14.2.2 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg)

14.2.2.1 Immunogénicité chez des participants âgés de 6 mois à < 5 ans – Après l’administration d’une dose de rappel (4^e dose)

Un sous-groupe de l’étude 6, formé de 60 participants âgés de 6 mois à < 5 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY à 3 mcg, a reçu une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5 mcg/1,5 mcg) (4^e dose). Les titres d’anticorps neutralisants mesurés après l’administration de la 4^e dose sont présentés au tableau 31. Les données recueillies dans un sous-groupe de l’étude 3 formé de participants âgés de 6 mois à < 5 ans qui avaient reçu 3 doses de COMIRNATY à 3 mcg sont aussi présentées à titre de référence.

Un mois après l’administration de la dose de rappel (4^e dose), on a noté une plus grande production de titres d’anticorps neutralisants dirigés contre les sous-lignées BA.4/BA.5 du variant Omicron (indépendamment des signes évocateurs d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2) dans le groupe COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5/1,5 mcg) que dans le groupe témoin, qui avait reçu 3 doses de COMIRNATY à 3 mcg. De plus, on a noté une production similaire d’anticorps neutralisants dirigés contre la souche de référence dans le groupe COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 (1,5/1,5 mcg) et dans le groupe témoin.

Tableau 31 – Moyennes géométriques des titres – sous-ensemble de l'étude 6 – participants qui présentaient ou non des signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 – participants âgés de 6 mois à < 5 ans – population évaluable quant à l'immunogénicité

Test de neutralisation du SRAS-CoV-2	Groupe d'âge	Début de l'étude (4 ^e dose, étude 6/ 3 ^e dose, étude 3) Résultat du test de dépistage du SRAS-CoV-2	Point d'évaluation désigné ^a	Groupe vacciné (après affectation/répartition aléatoire)			
				Étude 6 COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 1,5/1,5 mcg Avant la 4 ^e dose et 1 mois après la 4 ^e dose		Étude 3 COMIRNATY [‡] à 3 mcg Avant la 3 ^e dose et 1 mois après la 3 ^e dose	
				n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	n ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)
Variant Omicron BA.4/BA.5 – NT50 (titre) ^d	De 6 mois à < 5 ans	Ensemble	Avant la vaccination	54	192,5 (120,4-307,8)	54	70,5 (51,1-97,2)
			1 mois	58	1695,2 (1151,8-2494,9)	54	607,9 (431,1-857,2)
		Positif ^e	Avant la vaccination	16	1315,4 (789,1-2192,8)	15	351,7 (195,2-633,8)
			1 mois	16	4897,7 (3085,5-7774,1)	15	1785,9 (1009,4-3159,9)
		Négatif ^f	Avant la vaccination	38	85,7 (56,6-129,8)	36	38,2 (34,2-42,8)
			1 mois	41	1116,0 (701,3-1776,1)	36	416,2 (287,8-602,0)

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

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang

b) n : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au point d'évaluation désigné

c) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en élevant à une puissance le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (d'après la distribution t de Student). Les résultats d'analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.

d) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été mesurés au moyen d'un test 384-Well validé (sous-variants BA.4 et BA.5 de la lignée Omicron B.1.1.529).

e) Étude 6 : détection d'anticorps dirigés contre les protéines N lors de la visite pour la 4^e dose, résultat positif au TAAN lors de la visite pour la 4^e dose ou antécédents de COVID-19. Étude 3: détection d'anticorps dirigés contre les protéines N lors de la visite pour la 1^{re} dose, 1 mois après la 2^e dose (si disponible) ou lors de la visite pour la 3^e dose, résultat positif au TAAN lors de la visite pour la 1^{re}, la 2^e et la 3^e dose, ou lors de toute autre visite imprévue pour consultation médicale survenue jusqu'à la visite pour la 3^e dose, ou antécédents médicaux de COVID-19.

f) Étude 6 : non-détection d'anticorps dirigés contre les protéines N lors de la visite pour la 4^e dose, résultat négatif au TAAN lors de la visite pour la 4^e dose et aucun antécédent de COVID-19. Étude 3 : non-détection d'anticorps dirigés contre les protéines N lors de la visite pour la 1^{re} dose, 1 mois après la 2^e dose (si disponible) ou lors de la visite pour la 3^e dose, résultat négatif au TAAN lors de la visite pour la 1^{re}, la 2^e et la 3^e dose, ou lors de toute autre visite imprévue pour consultation médicale survenue jusqu'à la visite pour la 3^e dose, ou aucun antécédent de COVID-19.

14.2.3 COMIRNATY (Original : 30 mcg)

14.2.3.1 Efficacité et immunogénicité chez les participants âgés de 16 ans et plus

14.2.3.1.1 Efficacité chez les participants âgés de 16 ans et plus après deux doses

Analyse principale de l'efficacité du vaccin (date limite de collecte des données : 14 novembre 2020)

Lorsque l'analyse principale de l'efficacité a été effectuée, les participants avaient fait l'objet d'un suivi visant à déceler les symptômes de COVID-19 et totalisant au moins 2214 années-personnes dans le groupe COMIRNATY et au moins 2222 années-personnes dans le groupe placebo.

Aucune différence d'importance clinique n'a été observée entre les participants qui risquaient de contracter une forme sévère de la COVID-19, y compris ceux qui avaient au moins une maladie concomitante susceptible d'accroître un tel risque (p. ex., asthme, obésité [indice de masse corporelle $\geq 30 \text{ kg/m}^2$], maladie pulmonaire chronique, diabète, hypertension), et les autres participants quant à l'efficacité globale du vaccin. Le paramètre d'efficacité principal était défini comme tout cas¹ de COVID-19 symptomatique confirmé par RT-PCR (transcription inverse suivie d'une amplification en chaîne par polymérase). La population de l'analyse du paramètre d'efficacité principal englobait tous les participants qui n'ont présenté aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose (premier paramètre d'efficacité principal) et tous les participants, qu'ils aient présenté ou non des signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose (deuxième paramètre d'efficacité principal). Le critère confirmant l'efficacité du vaccin, préalablement défini, a été respecté. Les résultats relatifs à l'efficacité du vaccin sont présentés au tableau 32.

Tableau 32 – Efficacité du vaccin : premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l'administration de la 2^e dose, par sous-groupe d'âge – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d'une infection antérieure jusqu'au 7^e jour après l'administration de la 2^e dose – population évaluable quant à l'efficacité (7 jours) – données accumulées jusqu'au 14 novembre 2020

Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l'administration de la 2^e dose chez les participants ne présentant aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2*			
Sous-groupe	COMIRNATY[‡] N^a = 18 198 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 18 325 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité du vaccin (%) (IC à 95 %)
Tous les participants ^e	8 2,214 (17 411)	162 2,222 (17 511)	95,0 (90,3; 97,6) ^f
Sujets âgés de 16 à 64 ans	7 1,706 (13 549)	143 1,710 (13 618)	95,1 (89,6; 98,1) ^g
Sujets âgés de 65 ans ou plus	1 0,508 (3848)	19 0,511 (3880)	94,7 (66,7; 99,9) ^g

¹ Définition d'un cas aux termes du protocole de l'étude 2 : présence d'au moins 1 des symptômes suivants : fièvre, apparition ou aggravation d'une toux, apparition ou aggravation d'une dyspnée, frissons, apparition ou aggravation d'une myalgie, apparition d'une agueusie ou d'une anosmie, maux de gorge, diarrhée ou vomissements.

Tableau 32 – Efficacité du vaccin : premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la 2^e dose, par sous-groupe d’âge – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d’une infection antérieure jusqu’au 7^e jour après l’administration de la 2^e dose – population évaluable quant à l’efficacité (7 jours) – données accumulées jusqu’au 14 novembre 2020

Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7 ^e jour après l’administration de la 2 ^e dose chez les participants ayant présenté ou non* des signes évocateurs d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2			
Sous-groupe	COMIRNATY [‡] N ^a = 19 965 Cas (n1 ^b) Période de surveillance ^c (n2 ^d)	Placebo N ^a = 20 172 Cas (n1 ^b) Période de surveillance ^c (n2 ^d)	Efficacité du vaccin (%) (IC à 95 %)
Tous les participants ^e	9 2,332 (18 559)	169 2,345 (18 708)	94,6 (89,9; 97,3) ^f
Sujets âgés de 16 à 64 ans	8 1,802 (14 501)	150 1,814 (14 627)	94,6 (89,1; 97,7) ^g
Sujets âgés de 65 ans ou plus	1 0,530 (4044)	19 0,532 (4067)	94,7 (66,8; 99,9) ^g

Remarque : Les cas de COVID-19 ont été confirmés par RT-PCR (transcription inverse suivie d’une amplification en chaîne par polymérase) et par la présence d’au moins 1 symptôme évocateur de la COVID-19 (fièvre, apparition ou aggravation d’une toux, apparition ou aggravation d’une dyspnée, frissons, apparition ou aggravation d’une myalgie, apparition d’une agueusie ou d’une anosmie, maux de gorge, diarrhée ou vomissements).

Abréviations : TAAN = test d’amplification des acides nucléiques; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; EV = efficacité du vaccin

* Les participants qui ne présentaient pas de signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N à la visite 1 et chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors des visites 1 et 2) et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN lors de toute visite imprévue survenue jusqu’au 7^e jour après l’administration de la 2^e dose ont été pris en compte dans cette analyse.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de sujets dans le groupe désigné

b) n1 : nombre de participants respectant la définition du paramètre

c) La durée de la surveillance correspond au laps de temps total écoulé (pour 1000 années-personnes) avant la détection du paramètre considéré chez tous les participants de chaque groupe chez qui ce paramètre risquait d’être observé. La période de recensement des cas de COVID-19 commençait 7 jours après l’administration de la 2^e dose et se terminait à la fin de la période de surveillance.

d) n2 : nombre de participants qui risquaient de manifester le paramètre

e) Aucun cas confirmé parmi les adolescents de 12 à 15 ans

f) L’intervalle de crédibilité bilatéral pour l’efficacité du vaccin a été calculé à l’aide d’un modèle bêta-binomial pour lequel on a utilisé une distribution a priori bêta (0,700102;1), où θ est calculé par $\theta = r(1-EV)/(1 + r(1-EV))$ et r correspond au rapport de la période de surveillance dans le groupe vaccin actif sur celle du groupe placebo.

g) L’intervalle de confiance (IC) bilatéral établi pour l’efficacité du vaccin est dérivé de la méthode Clopper-Pearson ajustée en fonction de la période de surveillance.

Actualisation des données sur l'efficacité (date limite de collecte des données : 13 mars 2021)

Les analyses de l'efficacité ont été actualisées en tenant compte des cas de COVID-19 confirmés additionnels recensés durant la période de suivi à l'insu, comparative avec placebo, jusqu'au 13 mars 2021, ce qui représente un suivi d'au plus 6 mois après l'administration de la 2^e dose dans la population évaluable quant à l'efficacité. On a recensé 77 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe COMIRNATY et 850 cas confirmés dans le groupe placebo. Selon cette analyse, comparativement au placebo, le taux d'efficacité de COMIRNATY a atteint 91,3 % (IC à 95 % : de 89,0 à 93,2 %) chez les participants qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection par le SRAS-CoV-2 jusqu'au 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose; chez les participants de 65 ans et plus qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, l'efficacité du vaccin s'établissait à 94,5 % (IC bilatéral à 95 %: de 88,3 à 97,8 %). Chez les participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, le taux d'efficacité de COMIRNATY s'est établi à 91,1 % (IC à 95 % : de 88,8 à 93,0 %) : 81 cas de COVID-19 ont été recensés dans le groupe COMIRNATY contre 873 dans le groupe placebo.

Efficacité contre les formes sévères de la COVID-19 (date limite de collecte des données : 13 mars 2021)

Les résultats des analyses secondaires de l'efficacité réalisées pour l'étude 2 ont confirmé que COMIRNATY procurait des bienfaits pour la prévention des formes sévères de la COVID-19. Pendant la phase de suivi à l'insu comparative avec placebo (jusqu'au 13 mars 2021), l'efficacité contre les cas de formes sévères de la COVID-19 (selon les critères définis dans le protocole de l'étude) chez les participants **qui présentaient ou non des signes évocateurs** d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant le 7^e jour ayant suivi l'administration de la 2^e dose atteignait 95,3 % (IC à 95 % : de 70,9 à 99,9 %) (1 cas dans le groupe vacciné et 21 cas dans le groupe placebo). La fréquence des cas de COVID-19 chez les participants qui n'avaient pas présenté une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 était la même que celle observée chez les participants ayant présenté ou non une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 tant dans le groupe COMIRNATY que dans le groupe placebo.

14.2.3.1.2 Efficacité et immunogénicité chez les participants de 16 ans et plus – Après la dose de rappel

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 à 55 ans – Après la dose de rappel

On a évalué la non-infériorité des réponses immunitaires 1 mois après l'administration de la dose de rappel de COMIRNATY par rapport à celles observées 1 mois après l'administration de la 2^e dose de la série de primovaccination dans un sous-groupe de participants recrutés dans différents centres aux États-Unis, en comparant les titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) ciblant le SRAS-CoV-2 et la souche de référence. L'immunogénicité a été évaluée chez des sujets qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel. L'analyse a démontré que les réponses immunitaires obtenues 1 mois après l'administration d'une dose de rappel étaient non inférieures à celles observées 1 mois après l'administration de la 2^e dose chez des personnes âgées de 18 à 55 ans (tableau 33).

Tableau 33 – Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre)[†] : Comparaison des rapports des moyennes géométriques des titres et de la réponse sérologique 1 mois après la dose de rappel et 1 mois après la primovaccination – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection jusqu’à 1 mois après l’administration de la dose de rappel* (population évaluable pour l’immunogénicité de la dose de rappel)

Test	n	COMIRNATY [‡] Point d’évaluation		1 mois après la dose de rappel/1 mois après la primovaccination (IC à 97,5 %)	Respect du critère de non-infériorité (O/N)
		1 mois après la dose de rappel (IC à 95 %)	1 mois après la 2 ^e dose (IC à 95 %)		
Moyenne géométrique des titres d’anticorps neutralisants à 50 % (MGT) ^b	210 ^a	2476,4 ^b (2210,1; 2774,9)	753,7 ^b (658,2; 863,1)	3,29 ^c (2,76; 3,91)	O ^d
Réponse sérologique (%) des titres d’anticorps neutralisants à 50 %	198 ^e	197 ^f 99,5 % (97,2 %; 100,0 %)	194 ^f 98,0 % (94,4 %; 99,4 %)	1,5 % ^g (-0,7 %; 3,7 % ^h)	O ⁱ

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RMG = rapport des moyennes géométriques; MGT = moyenne géométrique des titres; LIQ = limite inférieure de quantification; protéines N = protéines N du SRAS-CoV-2; TAAN = test d’amplification des acides nucléiques; NT50 = titre d’anticorps neutralisants à 50 %; SRAS-CoV-2 = coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2; O/N = oui/non

[†] Les NT50 pour le SRAS-CoV-2 ont été déterminés à l’aide du test de microneutralisation du virus SRAS-CoV-2 exprimant la protéine mNeonGreen. Ce test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020, et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 est défini comme la dilution inverse à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

[‡] Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

* Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique (jusqu’à 1 mois après avoir reçu la dose de rappel de COMIRNATY) d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. qui étaient exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N et chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal]) et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN (prélèvement par écouvillonnage nasal) lors de toute visite imprévue survenue jusqu’à 1 mois après l’administration de la dose de rappel ont été pris en compte dans cette analyse.

a) n : nombre de participants ayant des résultats d’analyse valides et concluants aux deux évaluations dans la période indiquée

b) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en élevant à une puissance le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (d’après la distribution t de Student). Les résultats d’analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.

c) Les RMG et les IC bilatéraux à 97,5 % ont été calculés par exponentiation de différences moyennes des logarithmes du test des IC correspondants (d’après la distribution t de Student).

d) La non-infériorité était déclarée si la limite inférieure de l’IC bilatéral à 97,5 % pour le RMG était > 0,67 et si l’estimation ponctuelle du RMG était ≥ 0,80.

e) n : nombre de participants avec des résultats de test valides et concluants pour le test indiqué au début de l’étude, 1 mois après la 2^e dose et 1 mois après la dose de rappel dans la période indiquée. Ces valeurs ont servi de dénominateurs pour le calcul des pourcentages.

f) Nombre de participants présentant une réponse sérologique selon le test indiqué à la dose/point d’évaluation indiqués. IC bilatéral exact d’après la méthode Clopper-Pearson.

Remarque : La réponse sérologique est définie par la multiplication par au moins 4 des NT50 contre le SRAS-CoV-2 depuis le début de l’étude (avant l’administration de la 1^{re} dose du vaccin à l’étude). Lorsque la mesure initiale se situe en deçà de la LIQ, un résultat équivalant à au moins 4 fois la LIQ obtenu après la vaccination est considéré comme une réponse sérologique.

g) Différence entre les proportions exprimées en pourcentage (1 mois après la dose de rappel – 1 mois après la 2^e dose)

h) IC de Wald bilatéral ajusté pour la différence entre les proportions exprimées en pourcentage

i) La non-infériorité était déclarée si la limite inférieure de l’IC bilatéral à 97,5 % pour la différence de pourcentage était > -10 %.

Efficacité relative du vaccin – participants de 16 ans et plus – après l’administration de la dose de rappel

L’analyse provisoire de l’efficacité observée dans l’étude 4, une étude comparative avec placebo sur la dose de rappel, a porté sur environ 10 000 participants de 16 ans et plus qui avaient pris part à l’étude 2. L’analyse a évalué le nombre de cas confirmés de COVID-19 additionnels recensés à partir du 7^e jour suivant l’administration de la dose de rappel jusqu’à la date limite de collecte des données, le 5 octobre 2021, ce qui représente un suivi médian de 2,5 mois après l’administration de la dose de rappel. On a évalué l’efficacité de la dose de rappel de COMIRNATY administrée après la série de primovaccination par rapport à celle du placebo, également administré après la série de primovaccination. Les données sur l’efficacité relative du vaccin chez les participants de 16 ans et plus sont présentées au tableau 34.

Tableau 34 – Efficacité du vaccin – premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la dose de rappel – participants de 16 ans et plus qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d’une infection antérieure jusqu’au 7^e jour après l’administration de la dose de rappel – population évaluable quant à l’efficacité

Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la dose de rappel chez les participants ne présentant aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS CoV-2*			
	COMIRNATY[‡] N^a = 4695 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4671 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité relative du vaccin^e, % (IC à 95 %^f)
Premier cas de COVID-19 à partir du 7 ^e jour après la dose de rappel	6 0,823 (4659)	123 0,792 (4614)	95,3 (89,5; 98,3)
Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la dose de rappel chez les participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2			
	COMIRNATY[‡] N^a = 4993 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 4952 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité relative du vaccin^e, % (IC à 95 %^f)
Premier cas de COVID-19 à partir du 7 ^e jour après la dose de rappel	7 0,871 (4934)	124 0,835 (4863)	94,6 (88,5; 97,9)

Remarque : Les cas de COVID-19 ont été confirmés par RT-PCR (transcription inverse suivie d’une amplification en chaîne par polymérase) et par la présence d’au moins 1 symptôme évocateur de la COVID-19 (fièvre, apparition ou aggravation d’une toux, apparition ou aggravation d’une dyspnée, frissons, apparition ou aggravation d’une myalgie, apparition d’une agueusie ou d’une anosmie, maux de gorge, diarrhée ou vomissements).

Tableau 34 – Efficacité du vaccin – premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la dose de rappel – participants de 16 ans et plus qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d’une infection antérieure jusqu’au 7^e jour après l’administration de la dose de rappel – population évaluable quant à l’efficacité

* Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique (avant le 7^e jour suivant l’administration de la dose de rappel) évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N à la visite 1 et chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors de la visite 1 et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN lors de toute visite imprévue survenue jusqu’au 7^e jour après l’administration de la dose de rappel) ont été pris en compte dans cette analyse.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de sujets dans le groupe désigné

b) n1 : nombre de participants respectant la définition du paramètre

c) La durée de la surveillance correspond au laps de temps total écoulé (pour 1000 années-personnes) avant la détection du paramètre considéré chez tous les participants de chaque groupe chez qui ce paramètre risquait d’être observé. La période de recensement des cas de COVID-19 commençait 7 jours après l’administration de la dose de rappel et se terminait à la fin de la période de surveillance.

d) n2 : nombre de participants qui risquaient de manifester le paramètre

e) Efficacité relative de la dose de rappel de COMIRNATY par rapport au groupe placebo (n’ayant pas reçu de dose de rappel)

f) L’intervalle de confiance (IC) bilatéral établi pour l’efficacité relative du vaccin est dérivé de la méthode Clopper-Pearson ajustée en fonction de la période de surveillance.

14.2.3.2 Efficacité et immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans

14.2.3.2.1 Efficacité et immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans après deux doses

Efficacité

L’efficacité du vaccin chez les adolescents âgés de 12 à 15 ans a été évaluée selon une analyse de sous-groupes de l’étude 2 (date limite de collecte des données : 13 mars 2021) (tableau 35).

Tableau 35 – Efficacité du vaccin : premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la 2^e dose – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d’une infection jusqu’au 7^e jour après l’administration de la 2^e dose – période de suivi à l’insu comparative avec placebo (données accumulées jusqu’au 13 mars 2021), population composée d’adolescents de 12 à 15 ans évaluable quant à l’efficacité (7 jours)

Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la 2^e dose parmi les adolescents âgés de 12 à 15 ans qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2*			
	COMIRNATY[‡] N^a = 1005 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 978 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité du vaccin (%) (IC à 95 %^e)
Adolescents âgés de 12 à 15 ans	0 0,154 (1001)	16 0,147 (972)	100,0 (75,3; 100,0)
Premier cas de COVID-19 décelé à partir du 7^e jour après l’administration de la 2^e dose parmi les adolescents âgés de 12 à 15 ans ayant présenté ou non* des signes évocateurs d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2			
	COMIRNATY[‡] N^a = 1119 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Placebo N^a = 1110 Cas (n^{1b}) Période de surveillance^c (n^{2d})	Efficacité du vaccin (%) (IC à 95 %^e)
Adolescents âgés de 12 à 15 ans	0 0,170 (1109)	18 0,163 (1094)	100,0 (78,1; 100,0)

Remarque : Les cas de COVID-19 ont été confirmés par RT-PCR (transcription inverse suivie d’une amplification en chaîne par polymérase) et par la présence d’au moins 1 symptôme évocateur de la COVID-19 (fièvre, apparition ou aggravation d’une toux, apparition ou aggravation d’une dyspnée, frissons, apparition ou aggravation d’une myalgie, apparition d’une agueusie ou d’une anosmie, maux de gorge, diarrhée ou vomissements).

* Les participants qui ne présentaient pas de signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N à la visite 1 et chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors des visites 1 et 2) et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN lors de toute visite imprévue survenue jusqu’au 7^e jour après l’administration de la 2^e dose ont été pris en compte dans cette analyse.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) N : nombre de sujets dans le groupe désigné

b) n1 : nombre de participants respectant la définition du paramètre

c) La durée de la surveillance correspond au laps de temps total écoulé (pour 1000 années-personnes) avant la détection du paramètre considéré chez tous les participants de chaque groupe chez qui ce paramètre risquait d’être observé. La période de recensement des cas de COVID-19 commençait 7 jours après l’administration de la 2^e dose et se terminait à la fin de la période de surveillance.

d) n2 : nombre de participants qui risquaient de manifester le paramètre

e) L’intervalle de confiance (IC) établi pour l’efficacité du vaccin est dérivé de la méthode Clopper-Pearson ajustée en fonction de la période de surveillance.

Une actualisation de l'analyse de l'efficacité du médicament dans le cadre de l'étude 2 a été réalisée pour quelque 2260 adolescents de 12 à 15 ans aux fins d'évaluation des cas confirmés de COVID-19 recensés jusqu'à la date limite de collecte des données, soit le 2 septembre 2021, ce qui représentait jusqu'à 6 mois de suivi après l'administration de la 2^e dose pour les patients faisant partie de la population retenue pour l'analyse de l'efficacité.

Dans le groupe d'adolescents, d'après les analyses de l'efficacité au sein de la population évaluable quant à l'efficacité en fonction des cas signalés au moins 7 jours après l'administration de la 2^e dose et jusqu'à la date limite de collecte des données (2 septembre 2021), soit une médiane de 4,4 mois (intervalle de 0 à 10,8 mois) de suivi après l'administration de la 2^e dose, aucun cas confirmé de COVID-19 n'a été noté dans le groupe COMIRNATY, et 28 ont été notés dans le groupe placebo. D'après cette analyse, comparativement au placebo, le taux estimé d'efficacité du vaccin dans les cas confirmés de COVID-19 était de 100 % (IC à 95 % : de 86,8 % à 100 %) chez les personnes n'ayant pas présenté de signes évocateurs d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant ou pendant le calendrier de vaccination. Le taux estimé d'efficacité du vaccin dans les cas confirmés de COVID-19 était de 100 % (IC bilatéral à 95 % : de 87,5 % à 100 %) chez les personnes ayant présenté ou non des signes évocateurs d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant ou pendant la période de vaccination, avec 0 cas de COVID-19 dans le groupe COMIRNATY comparativement à 30 cas dans le groupe placebo.

Parmi les participants ayant présenté ou non des signes évocateurs d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant ou pendant la période de vaccination (population évaluable quant à l'efficacité), le taux d'efficacité du vaccin contre les cas de COVID-19 survenant au moins 7 jours après l'administration de la 2^e dose a été évalué dans les sous-groupes démographiques et les sous-groupes exposés à un risque; le taux estimé d'efficacité du vaccin était de 100,0 % dans tous les sous-groupes.

Immunogénicité – Après deux doses

Une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) ciblant le SRAS-CoV-2, effectuée 1 mois après l'administration de la 2^e dose dans un sous-groupe de participants de l'étude 2 sélectionnés aléatoirement, a démontré la non-infériorité (rapport < 1,5) de la réponse immunitaire des adolescents âgés de 12 à 15 ans par comparaison à celle des participants âgés de 16 à 25 ans qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose (tableau 36).

Tableau 36 – Sommaire des rapports des moyennes géométriques des titres d’anticorps neutralisants à 50 % – comparaison entre les adolescents de 12 à 15 ans et les jeunes adultes de 16 à 25 ans (sous-groupe évalué quant à l’immunogénicité) – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu’à 1 mois après l’administration de la 2^e dose – population évaluable quant à l’immunogénicité de la 2^e dose

		COMIRNATY [‡]		12 à 15 ans/16 à 25 ans	
		12 à 15 ans n ^a = 190	16 à 25 ans n ^a = 170	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	Respect du critère de non-infériorité ^e (O/N)
Épreuve	Point d’évaluation ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	MGT ^c (IC à 95 % ^c)		
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^f	1 mois après la 2 ^e dose	1239,5 (1095,5-1402,5)	705,1 (621,4-800,2)	1,76 (1,47-2,10)	O

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

Remarque : Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 pendant la période de 1 mois suivant l’administration de la 2^e dose (c.-à-d. qui étaient exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N à la visite 1, chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors des visites 1 et 2 et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN lors de toute visite imprévue pendant la période de 1 mois suivant l’administration de la 2^e dose) ont été pris en compte dans cette analyse.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) n = nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au moment de l’administration de la dose considérée ou au point d’évaluation désigné

b) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang

c) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en élevant à une puissance le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (d’après la distribution t de Student). Les résultats d’analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.

d) Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la différence moyenne des logarithmes des titres (groupe 1 [12 à 15 ans] – groupe 2 [16 à 25 ans]) et des IC correspondants (d’après la distribution t de Student).

e) La non-infériorité est établie quand la borne inférieure de l’IC bilatéral à 95 % pour le RMG est > 0,67.

f) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été déterminés à l’aide du test de microneutralisation du virus SRAS-CoV-2 mNeonGreen. Ce test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020, et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 est défini comme la dilution inverse à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

14.2.4 COMIRNATY (Original : 10 mcg)

14.2.4.1 Immunogénicité et efficacité chez les enfants de 5 ans à < 12 ans

14.2.4.1.1 Immunogénicité et efficacité chez les enfants de 5 ans à < 12 ans après deux doses

Immunogénicité

Une analyse des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) ciblant le SRAS-CoV-2 qui étaient présents 1 mois après l'administration de la 2^e dose dans un sous-groupe de participants de l'étude 3 sélectionnés aléatoirement a démontré l'efficacité du vaccin par rapprochement de données comparables sur les réponses immunitaires. Les résultats des enfants de 5 ans à < 12 ans de la phase II/III de l'étude 3 ont été comparés à ceux des participants âgés de 16 à 25 ans de la phase II/III de l'étude 2 qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose. Lors de cette comparaison, les critères de rapprochement prédéfinis de l'immunogénicité ont été remplis tant pour le rapport des moyennes géométriques (RMG) que pour la différence entre les réponses sérologiques, la réponse sérologique étant définie par une multiplication par au moins 4 des NT50 contre le SRAS-CoV-2 depuis le début de l'étude (avant la 1^{re} dose). Le rapport entre les NT50 contre le SRAS-CoV-2 mesurés chez les enfants de 5 ans à < 12 ans et ceux mesurés chez les jeunes adultes de 16 à 25 ans était de 1,04 (IC bilatéral à 95 % : de 0,93 à 1,18), ce qui respectait le critère de non-infériorité de 1,5 (limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG > 0,67). Les résultats sont présentés au tableau 37.

Tableau 37 – Sommaire des rapports des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants à 50 % – comparaison entre les enfants de 5 ans à < 12 ans (étude 3) et les jeunes adultes de 16 à 25 ans (étude 2) – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose – population évaluable quant à l'immunogénicité de la 2^e dose

Moyenne géométrique des titres (NT50)					
		COMIRNATY [†]		5 ans à < 12 ans/16 à 25 ans	
		10 mcg/dose 5 ans à < 12 ans N ^a = 264	30 mcg/dose 16 à 25 ans N ^a = 253		
Épreuve	Point d'évaluation ^b	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	MGT ^c (IC à 95 % ^c)	RMG ^d (IC à 95 % ^d)	Atteinte des critères de rapprochement de l'immunogénicité ^e (Oui/Non)
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^f	1 mois après la 2 ^e dose	1197,6 (1106,1; 1296,6)	1146,5 (1045,5; 1257,2)	1,04 (0,93; 1,18)	Oui
Taux de réponse sérologique					
		COMIRNATY [†]		5 ans à < 12 ans/16 à 25 ans	
		10 mcg/dose 5 ans à < 12 ans	30 mcg/dose 16 à 25 ans N ^g = 253		

		N ^g = 264			
Épreuve	Point d'évaluation ^b	n ^h (%) (IC à 95 % ⁱ)	n ^h (%) (IC à 95 % ⁱ)	Différence (%) ^j (IC à 95 % ^k)	Atteinte des critères de rapprochement de l'immunogénicité ^l (Oui/Non)
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^f	1 mois après la 2 ^e dose	262 (99,2) (97,3; 99,9)	251 (99,2) (97,2; 99,9)	0,0 (-2,0; 2,2)	Oui

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

Remarque : Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au prélèvement de l'échantillon de sang 1 mois après l'administration de la 2^e dose (c.-à-d. qui étaient exempts d'anticorps sériques dirigés contre les protéines N à la visite 1 et 1 mois après l'administration de la 2^e dose, chez qui le SRAS-CoV-2 n'avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors des visites 1 et 2 et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN lors de toute visite imprévue survenue jusqu'au prélèvement de l'échantillon de sang 1 mois après l'administration de la 2^e dose) et qui n'avaient pas d'antécédents médicaux de COVID-19 ont été pris en compte dans cette analyse. Remarque : La réponse sérologique est définie par la multiplication par au moins 4 des NT50 contre le SRAS-CoV-2 depuis le début de l'étude (avant la 1^{re} dose). Lorsque la mesure initiale se situe en deçà de la LIQ, un résultat équivalant à au moins 4 fois la LIQ obtenu après la vaccination est considéré comme une réponse sérologique.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) n : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

b) Moment prévu au protocole pour le prélèvement des échantillons de sang

c) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la moyenne du logarithme des titres et des IC correspondants (d'après la distribution t de Student). Les résultats d'analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à 0,5 × LIQ.

d) Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la différence moyenne des logarithmes des titres (groupe 1 [5 à < 12 ans] – groupe 2 [16 à 25 ans]) et des IC correspondants (d'après la distribution t de Student).

e) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est > 0,67 et que l'estimation ponctuelle du RMG est ≥ 0,8.

f) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SRAS-CoV-2 mNeonGreen. Le test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA WA1/2020 et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 de l'échantillon est défini comme la valeur réciproque de la dilution sérique à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

g) N : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test avant la vaccination ainsi que 1 mois après l'administration de la 2^e dose. Ce sont ces valeurs qui ont servi de dénominateurs pour le calcul des pourcentages.

h) n : nombre de participants ayant présenté une réponse sérologique lors du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

i) IC bilatéral exact calculé d'après la méthode de Clopper-Pearson

j) Différence de proportions, exprimée en pourcentage (groupe 1 [5 à < 12 ans] – groupe 2 [16 à 25 ans])

k) IC bilatéral, calculé d'après la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence de proportions exprimée en pourcentage

l) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de proportions est > -10,0 %

Parmi les participants chez qui aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 n'a été décelé jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose, 99,2 % des enfants de 5 ans à < 12 ans et 99,2 % des participants de 16 à 25 ans ont présenté une réponse sérologique entre la période précédant la vaccination et jusqu'à 1 mois après l'administration de la 2^e dose. La différence du taux de réponse sérologique entre les 2 groupes d'âge (enfants et jeunes adultes) était de 0,0 % (IC bilatéral à 95 % : de -2,0 % à 2,2 %), ce qui respectait le critère de non-infériorité de -10 % (limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence entre les taux de réponse sérologique > -10 %). Les résultats sont présentés au tableau 37.

Efficacité

Une analyse exploratoire de l'efficacité (d'après la date limite de collecte des données du 8 octobre 2021) menée auprès de participants de 5 ans à < 12 ans qui ne présentaient aucun signe évocateur d'une infection par le SRAS-CoV-2 avant l'administration de la 2^e dose a révélé que l'efficacité observée du vaccin contre les cas de COVID-19 confirmés survenant au moins 7 jours après l'administration de la 2^e dose était de 90,7 % (IC à 95 % : de 67,7 % à 98,3 %); 3 cas de COVID-19 ont été observés dans le groupe vacciné comparativement à 16 dans le groupe placebo (rapport de répartition aléatoire de 2:1 pour le groupe vacciné et le groupe placebo).

Aucun cas de forme sévère de COVID-19 ni aucun cas de syndrome inflammatoire multisystémique n'a été signalé chez les enfants de 5 ans à < 12 ans, en date du 8 octobre 2021 (date limite de collecte des données).

14.2.4.2 Immunogénicité chez les enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – Après la dose de rappel

L'immunogénicité d'une dose de rappel administrée de 7 à 9 mois après la 2^e dose de la primovaccination a été évaluée dans un sous-ensemble de 67 participants évaluables chez qui aucun signe évocateur d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 n'a été décelé jusqu'à 1 mois après l'administration de la dose de rappel, et elle a été comparée de manière descriptive à 96 sujets du même groupe d'âge (67 participants sélectionnés aléatoirement dans l'ensemble d'analyse composé de sujets ayant reçu 2 doses et 29 participants dans l'ensemble d'analyse composé de sujets ayant reçu 3 doses) dont les données étaient évaluables quant à l'immunogénicité après l'administration de 2 doses de 10 mcg du vaccin BNT162b2.

On a conclu à l'efficacité de la dose de rappel de COMIRNATY d'après une analyse descriptive du NT50 contre la souche de référence du SRAS-CoV-2 (USA_WA1/2020). La moyenne géométrique des titres (NT50) 1 mois après l'administration de la dose de rappel était plus élevée que la valeur obtenue avant l'administration de la dose de rappel et après l'administration de la 2^e dose. Voir le tableau 38.

Tableau 38 – Sommaire des RMG – NT50 – comparaison des valeurs obtenues 1 mois après l’administration de la 3^e dose et de celles obtenues 1 mois après l’administration de la 2^e dose – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection antérieure – Phase II/III – ensemble d’analyse de l’immunogénicité – enfants âgés de 5 ans à < 12 ans – population évaluable quant à l’immunogénicité

Après la dose 2 N = 96 MGT (IC à 95 %)	Avant la dose de rappel N = 67 MGT (IC à 95 %)	Après la dose de rappel N = 67 MGT (IC à 95 %)	RMG* Après la dose de rappel/Après la 2 ^e dose N = 96 MGT (IC à 95 %)
1253,9 (1116,0; 1408,9)	270,1 (229,1; 320,6)	2720,9 (2280,1; 3247,0)	2,17 (1,76; 2,68)

Abréviations : IC = intervalle de confiance; MGT = moyenne géométrique des titres; NT50 = titres d’anticorps neutralisants à 50 %; RMG = rapport des moyennes géométriques

* RMG et IC d’après une analyse descriptive a posteriori

Un FFRNT (pour *fluorescence focus reduction neutralization test* [test de neutralisation par réduction des foyers fluorescents]) non validé ciblant le variant Omicron (B.1.1.529) du SRAS-CoV-2 a révélé que la MGT (NT50) 1 mois après l’administration de la dose de rappel dans un sous-ensemble de 17 participants (614,4 [IC à 95 % : de 410,7 à 919,2]) était plus élevée que la valeur obtenue avant l’administration de la 2^e dose dans un sous-ensemble de 29 participants (27,6 [IC à 95 % : de 22,1 à 34,5]).

14.2.5 COMIRNATY (Original : 3 mcg)

14.2.5.1 Immunogénicité chez des enfants âgés de 6 mois à < 5 ans

14.2.5.1.1 Immunogénicité chez des enfants âgés de 6 mois à < 5 ans – Après une primovaccination à 3 doses

L’efficacité chez les enfants âgés de 6 mois à < 5 ans est établie par comparaison des réponses immunitaires obtenues dans ce groupe d’âge et chez les personnes de 16 à 25 ans.

Immunogénicité chez les participants âgés de 2 ans à < 5 ans

Des analyses de l’immunogénicité ont été réalisées dans le sous-ensemble évalué pour le rapprochement de l’immunogénicité, qui était composé de 143 participants de l’étude 3 âgés de 2 ans à < 5 ans n’ayant présenté aucun signe évocateur d’une infection par le SRAS-CoV-2 jusqu’à 1 mois après l’administration de la 3^e dose (date limite de collecte des données : 29 avril 2022).

Au moyen d’un test de microneutralisation ciblant la souche de référence (USA_WA1/2020), on a comparé les titres d’anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre le SRAS-CoV-2 obtenus dans un sous-ensemble d’évaluation de l’immunogénicité parmi les enfants de 2 ans à < 5 ans de la phase II/III de l’étude 3 1 mois après l’administration de la 3^e dose de primovaccination et dans un sous-ensemble sélectionné aléatoirement parmi les participants âgés de 16 à 25 ans de la phase II/III de l’étude 2 1 mois après l’administration de la 2^e dose de primovaccination. Pour les fins de l’analyse principale du rapprochement de l’immunogénicité, on a comparé la moyenne géométrique des titres (MGT) (en calculant le RMG) et la réponse sérologique (définie par une multiplication par au moins 4 des NT50 contre le SRAS-CoV-2 avant l’administration de la 1^{re} dose) dans la population évaluable quant à l’immunogénicité, composée des participants qui ne présentaient pas de signes évocateurs d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu’à 1 mois après l’administration de la 3^e dose (chez les participants âgés de 2 ans à < 5 ans) et l’administration de la 2^e dose (chez les participants âgés de

16 à 25 ans). Les critères de rapprochement prédéfinis de l'immunogénicité ont été remplis tant pour le RMG que pour la différence entre les réponses sérologiques (tableau 39).

Tableau 39 – MGT d'anticorps ciblant le SRAS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la primovaccination et différence dans les taux de réponse sérologique 1 mois après la primovaccination – sous-ensemble évalué pour le rapprochement de l'immunogénicité – comparaison entre les enfants de 2 ans à < 5 ans (étude 3) 1 mois après l'administration de la 3^e dose et les jeunes adultes de 16 à 25 ans (étude 2) 1 mois après l'administration de la 2^e dose – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d'une infection par le SRAS-CoV-2 – population évaluable quant à l'immunogénicité

Moyenne géométrique des titres (NT50)			
	COMIRNATY [‡]		RMG (IC à 95 %) (groupe des 2 ans à < 5 ans/groupe des 16 à 25 ans) ^{c,d}
	3 mcg/dose Participants âgés de 2 ans à < 5 ans (1 mois après l'administration de la 3 ^e dose) n ^a = 143	30 mcg/dose Participants âgés de 16 à 25 ans (1 mois après l'administration de la 2 ^e dose) n ^a = 170	
Épreuve	MGT^b (IC à 95 %^b)	MGT^b (IC à 95 %^b)	
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^e	1535,2 (1388,2; 1697,8)	1180,0 (1066,6; 1305,4)	1,30 (1,13; 1,50)
Réponse sérologique			
	COMIRNATY [‡]		Différence dans les taux de réponse sérologique, % ⁱ (IC à 95 % ^j) (groupe des 2 à < 5 ans – groupe des 16 à 25 ans) ^k 3 mcg/dose
	3 mcg/dose Participants âgés de 2 ans à < 5 ans (1 mois après l'administration de la 3 ^e dose) N ^f = 141	30 mcg/dose Participants âgés de 16 à 25 ans (1 mois après l'administration de la 2 ^e dose) N ^f = 170	
Épreuve	n^g (%) (IC à 95 %^h)	n^g (%) (IC à 95 %^h)	
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^e	141 (100,0) (97,4; 100,0)	168 (98,8) (95,8; 99,9)	1,2 (-1,5; 4,2)

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

Remarque : Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'au prélèvement de l'échantillon de sang 1 mois après l'administration de la 2^e dose dans le cas de l'étude 2 et de la 3^e dose dans le cas de l'étude 3 (c.-à-d. qui étaient exempts d'anticorps

sériques dirigés contre les protéines N avant l'administration de la 1^{re} dose, avant l'administration de la 3^e dose [étude 3] et 1 mois après l'administration de la 2^e dose [étude 2] ou 1 mois après l'administration de la 3^e dose [étude 3], chez qui le SRAS-CoV-2 n'avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] avant l'administration de la 1^{re}, de la 2^e et de la 3^e dose [étude 3] et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] lors de toute visite imprévue survenue jusqu'au prélèvement de l'échantillon de sang 1 mois après l'administration de la 2^e dose [étude 2] ou de la 3^e dose [étude 3]) et qui n'avaient pas d'antécédents médicaux de COVID-19 ont été pris en compte dans cette analyse.

Remarque : La réponse sérologique était définie comme une augmentation ≥ 4 fois la valeur initiale (avant la 1^{re} dose). Si la valeur initiale était inférieure à la LIQ, un résultat d'analyse après la vaccination ≥ 4 fois la LIQ était considéré comme indicateur d'une réponse sérologique.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) n : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

b) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en élevant à une puissance le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (d'après la distribution t de Student). Les résultats d'analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.

c) Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la différence moyenne des logarithmes des titres (groupe des 2 ans à < 5 ans – groupe des 16 à 25 ans) et des IC correspondants (d'après la distribution t de Student).

d) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est $> 0,67$ et que l'estimation ponctuelle du RMG est $\geq 0,8$.

e) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SRAS-CoV-2 mNeonGreen. Ce test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020, et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 est défini comme la dilution inverse à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

f) N : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test avant la vaccination ainsi que 1 mois après l'administration de la 2^e dose. Ces valeurs ont servi de dénominateurs pour le calcul des pourcentages.

g) n : nombre de participants ayant présenté une réponse sérologique lors du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

h) IC bilatéral exact d'après la méthode Clopper-Pearson

i) Différence de proportions, exprimée en pourcentage (groupe des 2 à < 5 ans – groupe des 16 à 25 ans)

j) IC bilatéral, calculé d'après la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence de proportions exprimée en pourcentage

k) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de proportions est $> -10,0$ %, pourvu que les critères de rapprochement de l'immunogénicité concernant le RMG soient remplis.

Un FFRNT (pour *fluorescence focus reduction neutralization test* [test de neutralisation par réduction des foyers fluorescents]) non validé ciblant le variant Omicron (BA.1) du SRAS-CoV-2 a révélé que la MGT (NT50) 1 mois après l'administration de la 3^e dose dans un sous-ensemble de 34 participants qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (82,5 [IC bilatéral à 95 % : 55,4-122,9]) était plus élevée que la valeur obtenue avant l'administration de la 3^e dose (14,0 [IC bilatéral à 95 % : 10,6-18,5]).

Immunogénicité chez les participants âgés de 6 mois à < 2 ans

Des analyses de l'immunogénicité ont été réalisées dans le sous-ensemble évalué pour le rapprochement de l'immunogénicité, qui était composé de 82 participants de l'étude 3 âgés de 6 mois à < 2 ans n'ayant présenté aucun signe évocateur d'une infection par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3^e dose (date limite de collecte des données : 29 avril 2022).

Au moyen d'un test de microneutralisation ciblant la souche de référence (USA_WA1/2020), on a comparé les titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) dirigés contre le SRAS-CoV-2 obtenus 1 mois

après la primovaccination dans un sous-ensemble d'évaluation de l'immunogénicité parmi les enfants de 6 mois à < 2 ans de la phase II/III de l'étude 3 et un sous-ensemble sélectionné aléatoirement parmi les participants âgés de 16 à 25 ans de la phase II/III de l'étude 2. Pour les fins de l'analyse principale du rapprochement de l'immunogénicité, on a comparé la MGT (en calculant le RMG) et la réponse sérologique (définie par une multiplication par au moins 4 des NT50 contre le SRAS-CoV-2 avant l'administration de la 1^{re} dose) dans la population évaluable quant à l'immunogénicité, composée des participants qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après l'administration de la 3^e dose (chez les participants âgés de 6 mois à < 2 ans) et après l'administration de la 2^e dose (chez les participants âgés de 16 à 25 ans). Les critères de rapprochement prédéfinis de l'immunogénicité ont été remplis tant pour le RMG que pour la différence entre les réponses sérologiques (tableau 40).

Tableau 40 – MGT d’anticorps ciblant le SRAS-CoV-2 (NT50) 1 mois après la primovaccination et différence dans les taux de réponse sérologique 1 mois après la primovaccination – sous-ensemble évalué pour le rapprochement de l’immunogénicité – comparaison entre les enfants de 6 mois à < 2 ans (étude 3) 1 mois après l’administration de la 3^e dose et les jeunes adultes de 16 à 25 ans (étude 2) 1 mois après l’administration de la 2^e dose – participants qui ne présentaient aucun signe évocateur d’une infection par le SRAS-CoV-2 – population évaluable quant à l’immunogénicité

Moyenne géométrique des titres (NT50)			
	COMIRNATY[‡]		RMG (IC à 95 %) (groupe des 6 mois à < 2 ans/groupe des 16 à 25 ans)^{c,d}
	3 mcg/dose Participants âgés de 6 mois à < 2 ans (1 mois après l’administration de la 3^e dose) n^a = 82	30 mcg/dose Participants âgés de 16 à 25 ans (1 mois après l’administration de la 2^e dose) n^a = 170	
Épreuve	MGT^b (IC à 95 %^b)	MGT^b (IC à 95 %^b)	
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^e	1406,5 (1211,3; 1633,1)	1180,0 (1066,6; 1305,4)	1,19 (1,00; 1,42)
Réponse sérologique			
	COMIRNATY[‡]		Différence dans les taux de réponse sérologique, %ⁱ (IC à 95 %) (groupe des 6 mois à < 2 ans – groupe des 16 à 25 ans)^k
	3 mcg/dose Participants âgés de 6 mois à < 2 ans (1 mois après l’administration de la 3^e dose) N^f = 80	30 mcg/dose Participants âgés de 16 à 25 ans (1 mois après l’administration de la 2^e dose) N^f = 170	
Épreuve	n^g (%) (IC à 95 %^h)	n^g (%) (IC à 95 %^h)	
Test de neutralisation du SRAS-CoV-2 – NT50 (titre) ^e	80 (100,0) (95,5; 100,0)	168 (98,8) (95,8; 99,9)	1,2 (-3,4; 4,2)

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

Remarque : Les participants qui ne présentaient pas de signe sérologique ou virologique d’une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu’au prélèvement de l’échantillon de sang 1 mois après l’administration de la 2^e dose dans le cas de l’étude 2 et de la 3^e dose dans le cas de l’étude 3 (c.-à-d. qui étaient exempts d’anticorps sériques dirigés contre les protéines N avant l’administration de la 1^{re} dose, avant l’administration de la 3^e dose [étude 3] et 1 mois après l’administration de la 2^e dose [étude 2] ou 1 mois après l’administration de la 3^e dose [étude 3], chez qui le SRAS-CoV-2 n’avait pas été décelé par le TAAN [prélèvement par écouvillonnage nasal] avant l’administration de la 1^{re}, de la 2^e et de la 3^e dose [étude 3] et qui avaient obtenu un résultat négatif au TAAN [prélèvement par

écouvillonnage nasal] lors de toute visite imprévue survenue jusqu'au prélèvement de l'échantillon de sang 1 mois après l'administration de la 2^e dose [étude 2] ou de la 3^e dose [étude 3]) et qui n'avaient pas d'antécédents médicaux de COVID-19 ont été pris en compte dans cette analyse.

Remarque : La réponse sérologique était définie comme une augmentation ≥ 4 fois la valeur initiale (avant la 1^{re} dose). Si la valeur initiale était inférieure à la LIQ, un résultat d'analyse après la vaccination ≥ 4 fois la LIQ était considéré comme indicateur d'une réponse sérologique.

‡ Vaccin codant pour la protéine *Spike* (protéine S) de la souche Wuhan-Hu 1 du SRAS-CoV-2 (Original)

a) n : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

b) Les MGT et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés en élevant à une puissance le logarithme moyen des titres et les IC correspondants (d'après la distribution t de Student). Les résultats d'analyse inférieurs à la LIQ ont été fixés à $0,5 \times$ LIQ.

c) Les RMG et les IC bilatéraux à 95 % ont été calculés par exponentiation de la différence moyenne des logarithmes des titres (groupe des 6 mois à < 2 ans – groupe des 16 à 25 ans) et des IC correspondants (d'après la distribution t de Student).

d) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le RMG est $> 0,67$ et que l'estimation ponctuelle du RMG est $\geq 0,8$.

e) Les NT50 contre le SRAS-CoV-2 ont été déterminés à l'aide du test de microneutralisation du virus SRAS-CoV-2 mNeonGreen. Ce test utilise un virus rapporteur fluorescent dérivé de la souche USA_WA1/2020, et la neutralisation du virus est évaluée sur des monocouches de cellules Vero. Le NT50 est défini comme la dilution inverse à laquelle 50 % du virus est neutralisé.

f) N : nombre de participants chez qui on a pu déterminer et valider les résultats du test avant la vaccination ainsi que 1 mois après l'administration de la 2^e dose. Ces valeurs ont servi de dénominateurs pour le calcul des pourcentages.

g) n : nombre de participants ayant présenté une réponse sérologique lors du test en question au moment de l'administration de la dose considérée ou au point d'évaluation désigné

h) IC bilatéral exact d'après la méthode Clopper-Pearson

i) Différence de proportions, exprimée en pourcentage (groupe des 6 mois à < 2 ans – groupe des 16 à 25 ans)

j) IC bilatéral, calculé d'après la méthode de Miettinen et Nurminen pour la différence de proportions exprimée en pourcentage

k) Le rapprochement de l'immunogénicité est établi quand la borne inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence de proportions est $> -10,0\%$, pourvu que les critères de rapprochement de l'immunogénicité concernant le RMG soient remplis.

Un FFRNT non validé ciblant le variant Omicron (BA.1) du SRAS-CoV-2 a révélé que la MGT (NT50) 1 mois après l'administration de la 3^e dose dans un sous-ensemble de 32 participants qui ne présentaient pas de signes évocateurs d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (127,5 [IC bilatéral à 95 % : 90,2-180,1]) était plus élevée que la valeur obtenue avant l'administration de la 3^e dose (16,3 [IC bilatéral à 95 % : 12,8-20,8]).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données non cliniques issues des études habituelles sur la toxicité de doses répétées n'ont mis en évidence aucun risque particulier chez l'humain.

Toxicologie générale

Aux fins d'une étude sur la toxicité de doses multiples, des rats ont reçu par voie intramusculaire à intervalles de 1 semaine 3 doses de 30 mcg (0,06 mL d'une préparation du vaccin qui renfermait la même quantité d'acide ribonucléique messenger [ARNm] à nucléoside modifié et des autres ingrédients compris dans une dose unique pour usage humain) de COMIRNATY. L'administration du vaccin a été suivie d'un érythème et d'un œdème transitoires au point d'injection; d'une augmentation de la cellularité dans les ganglions lymphatiques de drainage et inguinaux, la rate et la moelle osseuse; d'une augmentation transitoire de la température corporelle; d'une hausse du nombre de leucocytes; et d'une baisse du nombre de réticulocytes accompagnée d'une diminution de la masse des globules rouges. Les variations cliniques des paramètres biochimiques (p. ex., élévation des taux de protéines de la phase aiguë) évoquaient une réponse de phase aiguë. Ces variations s'expliquent par la stimulation immunitaire attendue à la suite de l'administration intramusculaire d'un vaccin. On a de plus observé une vacuolisation transitoire des hépatocytes dans la zone périportale, sans toutefois noter de signes de lésions hépatiques. La réversibilité complète ou partielle de tous les phénomènes a été observée après une période de récupération de 3 semaines.

Cancérogénicité

Le pouvoir cancérogène du vaccin n'a pas été évalué, puisque la réalisation d'études de cancérogénicité n'a pas été jugée pertinente en l'occurrence.

Génotoxicité

Le pouvoir génotoxique du vaccin n'a pas été évalué, puisque la réalisation d'études de génotoxicité n'a pas été jugée pertinente en l'occurrence.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Au cours d'une étude sur la toxicité pour la reproduction et le développement, 30 mcg (0,06 mL d'une préparation du vaccin qui renfermait la même quantité d'acide ribonucléique messenger [ARNm] à nucléoside modifié et des autres ingrédients compris dans une dose unique pour usage humain) de COMIRNATY ont été administrés à des rates par voie intramusculaire à quatre reprises : 21 et 14 jours avant l'accouplement, puis aux jours 9 et 20 de la gestation. Aucun effet indésirable lié au vaccin sur les plans de la fertilité des femelles, du développement fœtal ou du développement postnatal n'a été signalé pendant l'étude.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

COMIRNATY^{MD}

Vaccin à ARNm contre la COVID-19, suspension pour injection intramusculaire

Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé, ou celui de votre enfant, de votre cas et de votre traitement, ou de ceux de votre enfant, et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **COMIRNATY** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on COMIRNATY?

COMIRNATY est un vaccin utilisé pour fournir une protection contre la COVID-19 causée par le SRAS-CoV-2.

COMIRNATY peut être administré aux personnes âgées de 6 mois et plus.

L'innocuité et l'efficacité de COMIRNATY chez les personnes âgées de 6 mois et plus ont été établies d'après les données tirées d'études ayant évalué la série de primovaccination et la vaccination de rappel par COMIRNATY (Original) et ont été étayées par les résultats des études ayant évalué l'administration d'une dose de rappel de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 à des personnes âgées de 6 mois et plus. Les données obtenues au sujet de COMIRNATY (Original) et de COMIRNATY Original & Omicron BA.4/BA.5 s'appliquent au vaccin COMIRNATY contenant le plus récent variant puisque le même procédé de fabrication est utilisé pour les deux vaccins.

Comment COMIRNATY agit-il?

Ce vaccin aide notre corps à déclencher des mécanismes de protection (tels que la production d'anticorps) qui empêchent le virus à l'origine de la COVID-19 d'entrer dans les cellules et de rendre les gens malades. Il repose sur une nouvelle technologie (il contient le code génétique [ARN messager, ou ARNm] d'une partie du virus) qui aide nos corps à se protéger contre le virus. Ce vaccin est injecté (avec une seringue munie d'une aiguille) dans la partie supérieure du bras.

Ce vaccin ne vous donnera pas la COVID-19.

Comme c'est le cas de tout vaccin, il est possible que COMIRNATY ne protège pas complètement toutes les personnes qui le reçoivent. Par conséquent, vous devrez continuer à suivre les recommandations formulées par les responsables de la santé publique pour prévenir la propagation de la COVID-19, et ce, même si vous ou votre enfant avez reçu le vaccin.

Quels sont les ingrédients de COMIRNATY?

Ingrédient médicamenteux : ARNm codant pour la protéine *Spike* du SRAS-CoV-2

L'ARNm codant pour la protéine *Spike* est issu du variant Omicron KP.2.

Ingrédients non médicamenteux :

- ALC-0315 = bis(2-hexyldécanoate) de ((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyle)
- ALC-0159 = 2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide
- cholestérol

- DSPC = 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine
- chlorure de sodium*
- saccharose
- trométhamine
- chlorhydrate de trométhamine
- eau pour injection

* Contenu seulement dans la fiole à capuchon jaune/étiquette à bordure jaune (pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans) après la dilution avec une solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % USP.

COMIRNATY se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Suspension pour injection intramusculaire livrée sous les formes suivantes (qui ne sont peut-être pas toutes commercialisées) :

Pour les personnes âgées de 12 ans et plus :

- **Fiole unidose à capuchon gris pâle avec étiquette à bordure gris pâle (NE PAS DILUER) :** 1 dose de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL)
- **Fiole multidose à capuchon gris foncé avec étiquette à bordure gris foncé (NE PAS DILUER) :** 6 doses de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL)
- **Seringue préremplie unidose :** 1 dose de 0,3 mL (30 mcg d'ARNm/0,3 mL).

Pour les enfants âgés de 5 ans à 11 ans :

- **Fiole unidose à capuchon bleu pâle avec étiquette à bordure bleu pâle (NE PAS DILUER) :** 1 dose de 0,3 mL (10 mcg d'ARNm/0,3 mL)
- **Fiole multidose à capuchon bleu foncé avec étiquette à bordure bleu foncé (NE PAS DILUER) :** 6 doses de 0,3 mL (10 mcg d'ARNm/0,3 mL)

Pour les enfants âgés de 6 mois à 4 ans :

- **Fiole multidose à capuchon jaune avec étiquette à bordure jaune (DILUER AVANT L'ADMINISTRATION) :** 3 doses de 0,3 mL après la dilution (3 mcg d'ARNm/0,3 mL)

Ne vous faites pas administrer COMIRNATY ou ne faites pas administrer COMIRNATY à votre enfant dans les cas suivants :

- vous ou votre enfant êtes allergique à n'importe quel ingrédient de ce vaccin (voir la section **Quels sont les ingrédients de COMIRNATY?**);
- vous ou votre enfant avez déjà eu une réaction allergique sévère après avoir reçu une dose de tout vaccin COMIRNATY;
- vous ou votre enfant avez un ou des symptômes qui pourraient être attribuables à la COVID-19. Décrivez ces symptômes à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant et demandez-lui comment passer un test de dépistage de la COVID-19. Il vous précisera quand vous ou votre enfant pourrez recevoir le vaccin.

Consultez votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant avant que vous ou votre enfant receviez COMIRNATY, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du

médicament. Informez-le de tous vos problèmes et états de santé, ou de ceux de votre enfant, notamment si :

- vous ou votre enfant avez déjà eu des problèmes après l'administration d'une dose de tout vaccin COMIRNATY, tels qu'une réaction allergique ou des difficultés à respirer;
- vous ou votre enfant avez des allergies;
- votre système immunitaire ou celui de votre enfant est affaibli par une maladie ou par un médicament;
- vous ou votre enfant avez déjà eu des épisodes de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et/ou de péricardite (inflammation de la membrane entourant le cœur)
- le processus de la vaccination vous rend nerveux, vous ou votre enfant, ou si vous ou votre enfant vous êtes déjà évanoui à cause d'une injection;
- vous ou votre enfant avez des problèmes de saignement, avez facilement des ecchymoses (bleus) ou utilisez un médicament qui éclaircit le sang;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez.

Autres mises en garde

Comme c'est le cas de tout vaccin, il est possible que COMIRNATY ne protège pas complètement toutes les personnes qui le reçoivent.

Certains des effets du vaccin mentionnés dans la section « **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COMIRNATY?** » peuvent influencer temporairement sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Vous devez attendre que ces effets secondaires disparaissent avant de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant tous les médicaments et produits de santé que vous ou votre enfant prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration concomitante de COMIRNATY avec d'autres vaccins.

Si vous ou votre enfant avez reçu un autre vaccin récemment, dites-le à votre professionnel de la santé ou à celui de votre enfant.

Comment COMIRNATY s'administre-t-il?

Dose habituelle

Pour les personnes âgées de 12 ans et plus

COMIRNATY est injecté préférentiellement dans le muscle de la partie supérieure du bras (dose de 0,3 mL).

Vous recevrez 1 injection, que vous ayez ou non déjà reçu un vaccin contre la COVID-19.

Si vous avez déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, vous devez attendre au moins de 3 à 6 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 avant de recevoir COMIRNATY.

Pour les enfants âgés de 5 ans à 11 ans

COMIRNATY est injecté préférentiellement dans le muscle de la partie supérieure du bras (dose de 0,3 mL).

Votre enfant recevra 1 injection qu'il ait ou non déjà reçu un vaccin contre la COVID-19.

Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, il doit attendre au moins 6 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 avant de recevoir COMIRNATY.

Pour les enfants de 6 mois à 4 ans

COMIRNATY est injecté en doses de 0,3 mL dans un muscle de la cuisse chez les nourrissons âgés de 6 mois à moins de 12 mois. Chez les enfants de 1 an ou plus, il est injecté en doses de 0,3 mL dans un muscle de la cuisse ou dans un muscle du haut du bras.

Si votre enfant n'a pas terminé la série de primovaccination contre la COVID-19, il recevra au maximum 3 injections (le nombre total de doses requis dans le cadre de la primovaccination). Il est recommandé de recevoir la deuxième dose du même vaccin 3 semaines après la première, et une troisième dose est donnée au moins 8 semaines après la deuxième, ce qui complète la série de 3 doses. Si la série de 3 doses de votre enfant a été amorcée par COMIRNATY Omicron XBB.1.5, elle peut être complétée par COMIRNATY.

Si votre enfant a reçu la série de primovaccination contre la COVID-19, il recevra 1 injection. Si votre enfant a déjà reçu un vaccin contre la COVID-19, il doit attendre au moins 6 mois après la dose la plus récente d'un vaccin contre la COVID-19 avant de recevoir COMIRNATY.

Si vous avez des questions sur l'utilisation de COMIRNATY, posez-les à votre professionnel de la santé.

Surdose

En cas de surdosage présumé de COMIRNATY, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dose omise

Si vous oubliez de retourner voir votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant pour qu'il vous administre, à vous ou à votre enfant, la dose suivante à la date prévue, demandez-lui conseil.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à COMIRNATY?

Comme tous les vaccins, COMIRNATY peut causer des effets secondaires, mais les patients n'en ont pas tous.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir aux fréquences indiquées :

Très fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 10) :

- irritabilité (chez les enfants de 6 mois à < 2 ans)
- douleur/sensibilité ou enflure au point d'injection
- fatigue
- maux de tête
- douleurs musculaires
- frissons
- douleur aux articulations

- fièvre
- diarrhée

Fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 100 et au maximum chez 1 personne sur 10) :

- rougeur au point d'injection (très fréquente chez les enfants de 6 mois à < 12 ans)
- nausée
- vomissements
- éruption cutanée (chez les enfants de 6 mois à < 2 ans)
- enflure des ganglions lymphatiques (observée plus souvent après l'administration de la dose de rappel)

Peu fréquents (pouvant survenir chez plus de 1 personne sur 1000 et au maximum chez 1 personne sur 100) :

- malaise général
- douleur au bras
- faiblesse ou manque d'énergie / somnolence
- diminution de l'appétit (très fréquente chez les enfants de 6 mois à < 2 ans)
- transpiration excessive
- sueurs nocturnes

Des réactions allergiques non sévères (p. ex., éruption cutanée, démangeaison, urticaire, gonflement du visage), des réactions allergiques sévères, des paralysies faciales ou paralysies de Bell, de l'érythème polymorphe (réactions ou lésions cutanées; points ou plaques rouges sur la peau), de l'hypoesthésie (diminution ou perte de la sensibilité) et de la paresthésie (picotements ou fourmillements) ont été signalées. Des cas de myocardite (inflammation du muscle cardiaque) et/ou de péricardite (inflammation de la membrane entourant le cœur) suivant l'administration de COMIRNATY ont été signalés.

Lorsque vous ou votre enfant recevrez COMIRNATY, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessus. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant.

Il existe un faible risque que COMIRNATY cause une réaction allergique sévère. Habituellement, les réactions allergiques sévères surviennent dans un délai de quelques minutes à une heure suivant l'administration du vaccin. C'est pourquoi le vaccinateur pourrait vous demander, à vous ou à votre enfant, de rester à l'endroit où vous ou votre enfant avez reçu le vaccin afin de pouvoir vous surveiller après l'administration. En cas d'apparition de symptômes graves, quels qu'ils soient, ou de symptômes qui pourraient être liés à une réaction allergique, consultez immédiatement un médecin. Voici quelques exemples de symptômes de réaction allergique :

- urticaire (apparition de petites bosses sur la peau qui souvent démangent beaucoup);
- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge;
- difficulté à respirer;
- battements de cœur rapides;
- étourdissements et faiblesse.

En cas de réaction allergique sévère, composez le 9-1-1, ou rendez-vous à l'hôpital le plus proche.

Votre professionnel de la santé ou celui de votre enfant est tenu d'informer les autorités de la santé publique de tous les effets secondaires graves qui surviennent après la vaccination.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

À l'attention du grand public : Si vous avez un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Pfizer Canada SRI ne peuvent pas donner de conseils médicaux.

À l'attention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié à votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declaration-manifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Conservation

COMIRNATY doit être conservé, fourni et administré par un professionnel de la santé.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur COMIRNATY :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001 (Information pharmaceutique de Pfizer).

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 24 septembre 2024