



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**RECOMMANDER**  
LES BONNES PRATIQUES

---

**RECOMMANDATION  
VACCINALE**

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)

Validé par le Collège le 7 janvier 2021

---

## Table des figures

- Figure 1 : Les courbes d'incidence cumulative des premiers cas de Covid-19 après la randomisation (population ITTm) d'après Baden *et al.*, 2020 (7) 32
- Figure 2 : Résultats de réactogénicité locale et systémique de la phase III (événements sollicités) d'après Baden *et al.*, 2020 (7) 38
- Figure 3 : Titres géométriques des AC neutralisants mesurés par *Pseudovirus Neutralisation Assay* pour le groupe mRNA-1273 100mcg de la Phase I d'après le *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*, 2020 (24) 64
- Figure 4 : Réponses lymphocytaire T CD4+ spécifiques anti SARSCoV2 (ICS) de l'étude de phase I stimulation par peptides S2 du SARS-CoV-2, A Profil Th1 Les cercles rouges indiquent toute combinaison de IFN- $\gamma$ , IL-2 et TNF, les carrés bleus indiquent IFN- $\gamma$ , les triangles verts indiquent IL-2, et les losanges orange indiquent TNF, Pour les réponses de cytokines Th2 (B), Profil Th2 les cercles rouges indiquent toute combinaison de IL-4 et IL-13, les carrés bleus indiquent IL-4, et les triangles verts indiquent IL-13, d'après Anderson *et al.*, 2020 (5) 66
- Figure 5 : Réponses lymphocytaire T CD8+ spécifiques anti SARSCoV2 (ICS) de l'étude de phase I (A : stimulation par peptides S1 du SARS-CoV-2, B : stimulation par peptides S2 du SARS-CoV-2) Les cercles rouges indiquent toute combinaison de IFN- $\gamma$ , IL-2 et TNF, les carrés bleus indiquent IFN- $\gamma$ , les triangles verts indiquent IL-2, et les losanges orange indiquent TNF, d'après Anderson *et al.*, 2020 (5) 67
- Figure 6 : Réponses lymphocytaire T CD8+ spécifiques anti SARSCoV2 de l' « immunogenicity summary report ». Les cercles verts indiquent toute combinaison de IFN- $\gamma$ , IL-2 et TNF, les carrés rouges indiquent IFN- $\gamma$ , les triangles bleus indiquent IL-2, et les losanges jaunes indiquent TNF 67
- Figure 7 : Anticorps totaux et neutralisants du SARS-CoV-2 68
- Figure 8 : Représentation graphique des titres d'AC anti-Spike-2P mesurés par ELISA – Etude de phase II : population per protocole (source : dossier de l'industriel) 69
- Figure 9 : Représentation graphique des titres d'AC neutralisants mesurés par microneutralisation – Etude de phase II : population per protocole (source : dossier de l'industriel) 69

## Table des tableaux

- Tableau 1 : Résumé des essais cliniques présentés dans le dossier 18
- Tableau 2 : Méthodologie de l'étude de phase I et II 20
- Tableau 3 : Résumé du protocole de l'étude mRNA-1273-P301 24
- Tableau 4. Caractéristiques des sujets et de la maladie à l'inclusion dans l'étude (population FAS) 29
- Tableau 5. Résultats de l'efficacité vaccinale de l'analyse finale de phase III 31
- Tableau 6 : Résultats des critères de jugement secondaires - population *per* protocole 33

- Tableau 7 : *Forest-plot* des analyses en sous-groupe de l'efficacité vaccinale (ARNm-1273) pour prévenir la Covid-19 dans l'étude 301 (population *per* protocole) (*cut-off* du 25 novembre 2020) d'après Baden *et al.*, 2020 (7) 34
- Tableau 8 : Analyses exploratoires (analyse intermédiaire du 11 novembre) de l'EV selon le statut sérologique 35
- Tableau 9 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première injection et la seconde injection selon la tranche d'âge 39
- Tableau 10 : Résumé des effets indésirables sollicités systémiques dans les 7 jours suivant la première injection et la seconde injection selon la tranche d'âge 40
- Tableau 11 : Résumé des EI non sollicités observés jusqu'à 28 jours après chaque injection dans par tranche d'âge (*cut-off* du 25 novembre) 42
- Tableau 12 : EI non sollicités observés jusqu'à 28 jours après chaque injection par tranche d'âge et dont l'incidence est supérieure à 1% (*cut-off* du 11 novembre) 43
- Tableau 13 : Nature des EI reliés à la vaccination observés 28 jours après chaque injection par au moins 0,1% des sujets vaccinés vs placebo (N=30 350) (11 novembre) 44
- Tableau 14 : Nature des EI sévères observés chez au moins 5 participants rapportés 28 jours après chaque injection (N=30 351) (25 novembre) 45
- Tableau 15. Tableau récapitulatif des événements indésirables observés dans l'étude clinique de phase III 48
- Tableau 16 : Recommandations internationales 54
- Tableau 17 : Variation des titres géométriques des AC totaux en fonction de l'âge 63
- Tableau 18 : Anticorps neutralisants (PsVNA, PRNT80 et FRNT-mNG) 65
- Tableau 19 : Anticorps anti-Spike – ELISA (analyse *per* protocole) par tranche d'âge 68
- Tableau 20 : EI d'hypersensibilité de la phase III, *cut-off* au 25/11/2020 70
- Tableau 21 : Evaluation des résultats de l'étude P301 par la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) par l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) (17) 72
- Tableau 22 : Synthèse des données de tolérance et d'efficacité des vaccins Pfizer et Moderna 73

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie de vaccination contre la Covid-19</b> Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)
<b>Méthode de travail</b>	AVIVAC
<b>Objectif(s)</b>	Définir la place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) du laboratoire Moderna dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2
<b>Cibles concernées</b>	Professionnels de santé, décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la Santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Joachim BABA
<b>Recherche documentaire</b>	Sylvie LASCOLS, Marina RENNESSON
<b>Auteurs</b>	Joachim BABA, Aya MOREL-HANDA, Olivia ING, Sophie TCHAKAMIAN, Thierno DIATTA et Rémy DUMONT
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 7 janvier 2021
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

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

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – janvier 2021 – ISBN :

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>7</b>
<b>Introduction</b>	<b>12</b>
<b>1. Demande de recommandation et contexte</b>	<b>13</b>
1.1. Demandeur	13
1.2. Pathologie prévenue	13
<b>2. Informations générales sur le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA</b>	<b>14</b>
2.1. Caractéristiques du vaccin	14
2.1.1. Classification	14
2.1.2. Présentation	14
2.1.3. Conservation	14
2.2. Indications	15
2.3. Posologie	15
2.4. Populations particulières et contre-indication	15
2.5. Autorisation de mise sur le marché	16
2.6. Comparateurs	16
<b>3. Données disponibles du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)</b>	<b>17</b>
3.1. Données précliniques chez le primate non humain (NHP)	18
3.2. Immunogénicité chez l'Homme	18
3.2.1. Essai d'immunogénicité de phase I et II (Etude 20-0003/ Etude mRNA-1273-P201)	20
3.2.1.1. Méthodologie	20
3.2.1.2. Résultats d'immunogénicité	23
3.3. Efficacité vaccinale et tolérance (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE)	23
3.3.1. Méthodologie de l'essai mRNA-1273-P301 (essai COVE)	24
3.3.2. L'efficacité vaccinale	29
3.3.2.1. Description de la population incluse dans l'analyse	29
3.3.2.2. Résultats sur le critère de jugement principal (population <i>per</i> protocole)	31
3.3.2.3. Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale et intermédiaire (population <i>per</i> protocole)	33
3.3.2.4. Résultats par sous-groupes d'âge et en fonction de comorbidités	34
3.3.2.5. Résultats sur une analyse exploratoire : efficacité sur les sujets asymptomatiques	35
3.3.3. Tolérance de la phase III (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE)	37

3.3.3.1.	Résultats de la phase III (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE) – (cut-off du 25 novembre 2020)	37
3.3.3.2.	Réactogénicité locale et systémique (sollicitées) observées sur 7 jours après chaque injection (cut-off du 25 novembre)	37
3.3.3.3.	EI non sollicités observés au cours des 28 jours après chaque injection	41
<b>3.3.3.4.</b>	<b>Les évènements indésirables graves (EIG)</b>	<b>46</b>
<b>3.3.3.5.</b>	<b>EI considérés comme d'intérêt particulier par la HAS (cut-off du 25 novembre)</b>	<b>47</b>
<b>3.3.3.6.</b>	<b>Les grossesses</b>	<b>47</b>
3.3.4.	Données complémentaires sur la tolérance	48
3.3.4.1.	RCP	48
3.3.4.2.	Plan de gestion des risques (PGR)	49
<b>4.</b>	<b>Données manquantes</b>	<b>51</b>
<b>5.</b>	<b>Etudes et développement en cours</b>	<b>52</b>
<b>6.</b>	<b>Recommandations internationales</b>	<b>53</b>
<b>7.</b>	<b>Recommandations vaccinales</b>	<b>55</b>
7.1.	Recommandations actuelles	55
7.2.	Synthèse des caractéristiques des vaccins, de la méthodologie utilisée dans les essais pivots de phase III et des principaux résultats présentés pour les vaccins Pfizer et Moderna	55
7.3.	Place spécifique du vaccin Covid-19 Moderna	56
	<b>Références bibliographiques</b>	<b>61</b>
	<b>Annexes</b>	<b>63</b>
	<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>81</b>

# Synthèse

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il était notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination, ainsi que la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale. Le 27 juillet 2020, la HAS a publié des recommandations préliminaires sur l'anticipation des scénarios possible de vaccination et des personnes à vacciner en priorité, qui ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption, le 27 novembre 2020<sup>1</sup>, d'une décision sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Des précisions ont été apportées dans l'avis publié le 18 décembre 2020, en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020. Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS pour « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction... ».

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est le second vaccin contre la Covid-19 qui a obtenu une AMM conditionnelle le 6 janvier 2021 dans l'indication « immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus ».

L'objectif du présent avis est donc, de déterminer la place de ce vaccin développé par la firme Moderna dans la stratégie de vaccination.

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

### **1/ Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans (suivi médian de 9 semaines).**

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montre que le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified), administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100µg à 28 jours d'intervalle, induit une réponse en anticorps anti-protéine Spike (S-2P) et en anticorps neutralisants aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Les données d'immunogénicité sont disponibles jusqu'à 90 jours après la seconde injection. Jusqu'à présent, les données montrent la persistance des anticorps neutralisants au moins 2 mois après la seconde dose, même s'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour.

Les résultats de l'étude pivotale de phase III concluent à une efficacité de 94,1 % [IC95% = (89,3-96,8)]<sup>2</sup> sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14<sup>ème</sup> jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus, sans preuve sérologique et/ou virologique d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et ayant reçu les 2 injections.

Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé :

- en cas de présence de certaines comorbidités (avec une EV de 90,9% [74,7, 96,7])<sup>3</sup>,

<sup>1</sup> Rapport HAS – novembre 2020 : Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_2020-11-30\\_10-40-59\\_242.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf)

<sup>2</sup> groupe Moderna : 11/14 134 ; groupe placebo : 185/14 073

<sup>3</sup> groupe Moderna : 4/3 206 ; groupe placebo : 43/3 167

- chez les participants âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2]<sup>4</sup>.

Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (*versus* 7 cas dans le groupe placebo)<sup>5</sup> ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.

Pour les sous-populations avec comorbidités, il est difficile de conclure, en raison d'un manque de puissance de l'essai et du faible effectif, à l'exception des personnes atteintes d'obésité sévère pour lesquels l'EV semble conservée avec une EV de 91,2% [32,0, 98,9]<sup>6</sup>.

A ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté qu'aucun cas de forme sévère de Covid-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin *versus* 30 cas dans le groupe placebo<sup>7</sup>, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % mais avec une borne inférieure d'IC95% non évaluable dans l'analyse per protocole.

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

## **2/ Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indique un profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) globalement satisfaisant (suivi médian sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude.**

Les événements indésirables (EI) de réactogénicité ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo au cours des 7 jours post-injection du vaccin. Ces EI survenant après l'injection ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Ils ont été un peu plus fréquents chez les participants âgés de 18 à 64 ans que chez les participants âgés de 65 ans et plus. Par ailleurs, les EI de type systémiques les plus fréquents sont les céphalées et la fatigue, ils ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin et le placebo.

L'incidence des événements indésirables graves et des décès était comparable entre les deux groupes<sup>8</sup>. Aucun décès n'a été considéré lié au Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier, 1,5% (233) des participants du groupe vaccin ont reporté un EI d'hypersensibilité *versus* 1,1% (166) dans le groupe placebo. Trois cas de paralysie faciale (dont deux ont été résolutifs à la date du *cut-off*) sont survenus dans le groupe vaccin et un cas résolutif dans le groupe placebo. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin. Il n'y avait pas d'autre excès d'EI dans le groupe vaccin.

<sup>4</sup> groupe Moderna : 4/3 583 ; groupe placebo : 29/3 552

<sup>5</sup> groupe Moderna : 0/630 ; groupe placebo : 7/688

<sup>6</sup> résultats uniquement disponibles au *cut off* du 11 novembre 2020

<sup>7</sup> groupe Moderna : 0/14134 ; groupe placebo : 30/14 073

<sup>8</sup> EIG groupe Moderna : 147/15 185 (1,0%) ; EIG groupe placebo : 153/15 166 (1,0%) et décès dans le groupe Moderna : 6/15 185 ; décès dans le groupe placebo : 7/15 166., Ces EIG sont documentés tout au long de l'étude



A noter que les EI non sollicités<sup>9</sup> ont été collectés uniquement sur une durée de 28 jours après chaque injection, ce qui ne permet pas d'avoir un recul suffisant sur ces événements indésirables.

**3/ L'indication qui a été délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans « l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus »**

**4/ La stratégie de vaccination qui vise à réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et à maintenir les activités du pays,** et particulièrement le système de santé en période d'épidémie, en priorisant dans les premières phases de la campagne de vaccination les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection, c'est-à-dire les populations associant notamment un âge élevé, des comorbidités et des conditions d'hébergement collectifs ainsi que les professionnels du secteur de la santé et du médico-social.

### **Concernant la place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :**

- **Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) développé par Moderna peut être utilisé chez les personnes de 18 ans et plus y compris les plus âgées du fait de son efficacité et de son profil de tolérance globalement satisfaisant et s'inscrit dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 établie par la HAS**
- En effet, bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez personnes âgées de 75 ans ou plus soient limitées à ce stade, celles qui sont rapportées chez les personnes âgées de 65 ans et plus (EV : 86,4 % [61,4 ; 95,2]) ne suggèrent pas de différences notables attendues en termes d'efficacité, ni de signaux de sécurité délétères.
- La HAS considère que le risque de développer une forme grave et le risque de décéder de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.
- **Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) développé par Moderna peut donc être utilisé dans le cadre de la stratégie vaccinale, y compris chez les personnes très âgées et présentant potentiellement des comorbidités**
- Le délai de 28 jours, entre les deux doses vaccinales doit être respecté conformément à l'AMM. Ce délai de 28 j est un seuil minimum ; en cas de délai supérieur à 28 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit le délai par rapport à la 1ère dose (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).
- En l'absence de données robustes sur la tolérance et l'efficacité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) au cours de la grossesse, la HAS rappelle conformément au RCP, que son utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.
- L'utilisation de ce vaccin n'est pas recommandée chez les personnes présentant des antécédents d'allergies graves de type anaphylactique, et chez les personnes ayant des antécédents connus de réaction allergique grave à l'un des composants du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside

<sup>9</sup> EI non sollicités : EI dont le report n'a pas été demandé, ces EI ont été recherchés jusqu'à 28 jours après chaque injection.

modified). Il est recommandé de surveiller étroitement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

- En l'absence de données disponibles à ce jour, la co-administration du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.
- Au vu de l'absence de donnée à ce jour sur l'impact de la vaccination avec le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale à ce stade.
- Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter le schéma de vaccination. Les personnes qui ont reçu une dose du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) doivent donc recevoir une deuxième dose de ce même vaccin de Moderna pour compléter le schéma vaccinal.
- Les vaccins de Pfizer et de Moderna sont deux vaccins à ARNm modifié et enveloppé dans des nanoparticules lipidiques. Il n'existe actuellement aucune étude comparative entre le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) et le vaccin COMIRNATY de Pfizer.

**Les conditions de stockage et de conservation sont moins contraignantes dans le cas du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). Ce vaccin se présente prêt à l'emploi, alors que le vaccin de Pfizer doit être dilué avant usage.**

Pour chacun de ces vaccins, un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, *versus* placebo, est en cours de réalisation et porte sur plusieurs dizaines de milliers de sujets (43 448 sujets pour Pfizer et 30 351 pour Moderna). Les participants à ces essais sont assez jeunes (médiane à un peu plus de 50 ans dans les deux cas) et sont globalement répartis équitablement selon leur sexe. Du fait des caractéristiques des participants ayant été inclus dans les essais pivots de phase 3, l'AMM indique le vaccin de Moderna à partir de l'âge de 18 ans, et le vaccin de Pfizer à partir de 16 ans.

Les résultats actuellement disponibles montrent à tendance comparable en matière d'efficacité vaccinale et de tolérance des deux vaccins à ARNm, toutefois, en l'absence de comparaison directe entre les deux vaccins et au vu des différences constatées sur les caractéristiques des essais de phase 3 respectifs (notamment la définition du critère de jugement principal), il n'est pas possible de réaliser une différenciation plus fine sur le plan clinique entre ces deux vaccins.

En conséquence, il n'y a pas de raison de privilégier un vaccin plutôt que l'autre dans la stratégie vaccinale mise à part la possibilité de vacciner à partir de 16 ans pour le vaccin COMIRNATY ; mais il convient de noter les conditions particulières de conservation moins contraignantes du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) qui, non ouvert, se conserve pendant 7 mois entre -25 °C à -15 °C, pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 12 heures à une température comprise entre +8 °C et +25 °C ; alors que le vaccin COMIRNATY, non ouvert se conserve pendant 6 mois entre -90 °C à -60 °C, pendant 5 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 2 heures à une température maximale de +30 °C.

### **Par ailleurs, la HAS note, à ce stade que :**

- L'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans) ;
- L'évaluation de l'efficacité sur la survenue des formes asymptomatiques n'est pas disponible bien qu'il s'agisse d'un critère de jugement secondaire,

- L'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'est pas établie.

La HAS insiste donc sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats de l'évaluation de l'efficacité vaccinale des personnes restant asymptomatiques, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS encourage la mise en place :

- D'études post-autorisation sur les populations vaccinées, notamment les plus âgées et particulièrement en Ehpad, les personnes immunodéprimées, les professionnels de santé.
- Des études avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.
- Au vu des résultats encourageants sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 à partir du 12<sup>ème</sup> jour après la 1<sup>ère</sup> dose, la HAS préconise la mise en place d'un essai clinique sur l'efficacité vaccinale avec un schéma en une dose unique.

### **Enfin, la HAS rappelle que :**

- Il n'y a pas lieu, à ce stade, de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une forme symptomatique de la Covid-19. Toutefois, dans le respect des recommandations préliminaires du 30 novembre et précisées dans l'avis publié le 18 décembre, ces personnes doivent pouvoir être vaccinées si elles le souhaitent à l'issue d'une décision partagée avec le médecin. Dans ce cas, il paraît alors préférable de respecter un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes.
- Si la priorisation recommandée se fonde notamment sur les facteurs de risque de gravité identifiés dans les études publiées (cette revue de la littérature sera actualisée) ainsi que sur les résultats du modèle populationnel, elle n'exclut pas pour autant - sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel - que soit envisagée, très précocement dans la campagne, une vaccination de sous-populations non âgées mais particulièrement vulnérables et exposées au Covid-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés, greffés d'organe solide...). Ainsi, les médecins (en particulier pour les domaines cités) pourront au cas par cas proposer la vaccination aux patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs.
- Il convient de rappeler que ce vaccin est soumis à prescription médicale (RCP) aussi conformément aux recommandations de la HAS sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination<sup>10</sup>, cette consultation médicale doit être idéalement organisée pour favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte de vaccination.

Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant d'accompagner les médecins dans la conduite de la consultation de vaccination contre la Covid 19 et de présenter les éléments de la décision médicale partagée.

- Il est nécessaire, à ce stade, de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.

---

<sup>10</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_-\\_recommandations\\_intermediaires\\_sur\\_les\\_modalites\\_de\\_mise\\_en\\_oeuvre\\_de\\_la\\_vac.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_-_recommandations_intermediaires_sur_les_modalites_de_mise_en_oeuvre_de_la_vac.pdf)

# Introduction

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

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il est notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) a été développé par la firme Moderna, chez des personnes âgées de plus de 18 ans afin de prévenir la maladie à coronavirus 2019 (Covid-19), causée par le SARS-CoV-2.

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6/01/2021 [\(1\)](#).

# 1. Demande de recommandation et contexte

## 1.1. Demandeur

Dans le contexte de la pandémie actuelle et des saisines de la DGS missionnant la HAS à engager une réflexion sur une stratégie vaccinale contre l'infection par le SARS-CoV-2 (saisine du 13 juillet 2020), ainsi qu'à instruire une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat (saisine du 15 décembre 2020), la HAS propose une recommandation sur la place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) développé par le laboratoire Moderna dans la stratégie vaccinale de la Covid-19 sous le format AVIVAC.

## 1.2. Pathologie prévenue

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causé par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus (1).

## 2. Informations générales sur le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)

### 2.1. Caractéristiques du vaccin

#### 2.1.1. Classification

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est constitué d'ARN messenger codant pour la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2, et formulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP).

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) a été codéveloppé par des chercheurs du *Biomedical Advanced Research and Development Authority* (NIAID) et avec l'entreprise Moderna. L'ARN de ce vaccin code pour une version stabilisée de la protéine constituant le trimère de glycoprotéines Spike ou spicule du SARS-CoV-2, S-2P, qui a été modifiée pour inclure deux substitutions de proline au sommet de l'hélice centrale dans la sous-unité S2. L'ARNm est chimiquement similaire à l'ARNm naturel des mammifères, à l'exception du fait que le nucléoside uridine normalement présent dans l'ARNm des mammifères est entièrement remplacé par la N1-méthyl-pseudouridine, une base pyrimidine naturelle présente dans les ARN de transfert des mammifères. Cette substitution est réalisée afin de minimiser la reconnaissance indiscriminée de l'ARNm en tant que pAMP (Motif moléculaire associé aux pathogènes) par les PRR (récepteurs reconnaissant les motifs). L'ARNm est encapsulé dans des nanoparticules lipidiques à une concentration de 0,2 mg par millilitre et dilué avec une solution saline isotonique pour atteindre les concentrations finales du vaccin.

C'est le second vaccin à ARN qui fait l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation chez l'Homme, après celui des laboratoires Pfizer/BioNTech (COMIRNATY®).

La séquence génétique provient d'une souche de Wuhan avec la substitution susmentionnée de 2 prolines.

#### 2.1.2. Présentation

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) se présente sous deux conditionnements :

- un conditionnement primaire : en flacon multidose (contenant 10 doses de 100 microgrammes d'ARN mRNA-1273 de 0,5ml chacune) dilué avec du chlorure de sodium 0,9 %
- un conditionnement secondaire : en carton contenant 10 flacons du conditionnement primaire

Le vaccin n'intègre pas d'adjuvant.

Le RCP (rubrique 6.1) (2) précise la liste des excipients à effet notoire, en particulier :

- 1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxypolyethylene glycol-2000 (PEG2000 DMG) et
- 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC].

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP.

#### 2.1.3. Conservation

Les conditions de conservation de ce vaccin sont particulières :

- Il ne contient pas de conservateur,
- Conservation au congélateur entre -25° et -15°C jusqu'à 7 mois

- Au maximum 30 jours au réfrigérateur entre 2° et 8°C avant la première utilisation à l'abri de la lumière
- Les flacons non ouverts peuvent être conservés entre 8°C et 25°C pendant 12 heures maximum.
- Une fois la première dose prélevée, le flacon doit être conservé entre 2°C et 25°C et ne peut plus être utilisé au-delà de 6 heures après ouverture.
- Avant utilisation, décongeler le conditionnement primaire entre 2°C et 8°C pendant 2h30 ou entre 15°C et 25°C (à température ambiante) pendant 1 heure.
- Ne pas recongeler le flacon après décongélation.

Le flacon décongelé doit être agité délicatement par des mouvements circulaires. Avant l'utilisation, la suspension décongelée peut contenir des particules translucides ou blanches. A défaut (persistance de particules malgré agitation, ou coloration anormale) le produit ne devra pas être utilisé. Chaque dose à administrer correspond à 0,5 ml.

## 2.2. Indications

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus (2).

## 2.3. Posologie

Le vaccin COVID-19 Moderna est à administrer en 2 doses (0,5 mL chacune). Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 28 jours après la première dose (2).

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins Covid-19. Les personnes qui ont reçu une dose du vaccin de Moderna devraient recevoir une deuxième dose de ce même vaccin pour compléter la série de vaccination.

## 2.4. Populations particulières et contre-indication

### Grossesse et allaitement

L'expérience de l'utilisation du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) chez la femme enceinte est limitée. Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire / fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3). L'administration du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) pendant la grossesse ne doit être envisagée que lorsque les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

On ne sait pas si le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est excrété dans le lait maternel.

### Population immunodéprimée

L'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) peut être plus faible chez les personnes immunodéprimées.

### Contre-indication

Le RCP indique une seule contre-indication : hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la section 6.1 du RCP (2).



## 2.5. Autorisation de mise sur le marché

Une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) par procédure centralisée a été soumise à l'Agence européenne des médicaments (EMA) le 6 janvier 2021 (1).

## 2.6. Comparateurs

Le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) des laboratoires Pfizer et BioNTech est le seul vaccin ayant reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle contre la Covid-19 à ce jour. Il n'existe aucune donnée comparative entre ces 2 vaccins à l'heure actuelle.

D'autres vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement : à la date du 6 janvier 2020, selon la liste OMS (3), 63 candidats vaccins font l'objet d'essais cliniques et, parmi ceux-ci, 15 sont en phase III : 4 sont des vecteurs viraux non réplicatifs (vaccin d'AstraZeneca et de Janssen, vaccin Spoutnik V de l'institut Gamaleya développé en Russie, et vaccin CanSinoBio développé en Chine), 4 sont des vaccins inactivés (trois vaccins développés en Chine et un vaccin développé en Inde), 3 sont des vaccins à ARN (vaccins de Moderna, de BioNTech/Pfizer et de CureVac en Allemagne), 2 sont des vaccins protéiques (vaccin de Novavax et un vaccin développé en Chine), 1 est un vaccin *Virus-Like Particle* (de l'entreprise Medicago) et le dernier vaccin est un vaccin à ADN (du laboratoire Inovio aux Etats-Unis).



### 3. Données disponibles du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)

Les données transmises à ce jour à la HAS consistent en une synthèse de résultats relatifs à 3 essais de phase I (NCT04283461), de phase II (NCT04405076) et de phase III (NCT04470427) menés sur le mRNA-1273 :

- Une étude de phase I (Etude 20-0003 / NCT04283461), en cours de réalisation aux Etats-Unis, sur 120 sujets, sur la tolérance et l'immunogénicité du vaccin mRNA-1273 contre le SARS-CoV-2 à différentes doses (10 µg, 25µg, 50 µg, 100µg et 250µg).
- Une étude de phase II (Etude mRNA-1273-P201 / NCT04405076), en cours de réalisation aux Etats-Unis, randomisée *versus* placebo, incluant 600 participants adultes afin de confirmer le dosage de l'étude de phase III (50µg ou 100µg), d'évaluer la réactogénicité et l'immunogénicité.
- Une étude de phase III (Etude mRNA-1273-P301 / NCT04470427), en cours de réalisation, randomisée, comparant le vaccin mARN-7312 à 100 µg *versus* placebo, incluant près de 30 000 participants adultes pour évaluer l'efficacité vaccinale, la tolérance et l'immunogénicité.

Il est à noter que les résultats relatifs à l'évaluation du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans ces études ont fait l'objet des publications ci-dessous :

Pour la phase I :

- Lisa A. Jackson, An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 – Preliminary Report: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2022483> (4)
- Evan J. Anderson, Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028436> (5)
- Alicia T. Widge, Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMc2032195> (6)

Pour la phase III :

- L.R. Baden, Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389#:~:text=The%20mRNA%2D1273%20vaccine%20showed,no%20safety%20concerns%20were%20identified> (7)

Dans ce document seront présentés :

- les résultats d'une étude pré-clinique ;
- la méthodologie des études de phase I, II et III ;
- un résumé des résultats d'immunogénicité de la phase I et II ;
- les résultats sur l'efficacité vaccinale et la tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) issus de l'étude pivot de phase III.

**Tableau 1 : Résumé des essais cliniques présentés dans le dossier**

Phase	Numéro	Nombre de doses	Schéma	Voie	Dosages	N sujets	Pays
Phase III	NCT04470427	2	0, 28 jours	IM	100 µg	30000	USA
Phase II	NCT04405076	2	0, 28 jours	IM	50 et 100 µg	600	USA
Phase I	NCT04283461	2	0, 28 jours	IM	10, 25, 50, 100 et 250 µg	120 inclus / 155 prévus	USA

### 3.1. Données précliniques chez le primate non humain (NHP)

Un essai préclinique publié par Corbett *et al.* (8), a été réalisé chez 24 primates non humains (macaques rhésus) vaccinés par voie IM, avec 10 µg ou 100 µg (ce dernier dosage étant l'actuel dosage du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) mais il est à noter que le poids moyen des singes dans l'étude est de 9,7kg la dose utilisée /kg est donc supérieure à celle utilisée chez l'homme) ou avec placebo, selon un schéma à 2 doses séparées de 4 semaines. Un test d'infection virale a été ensuite effectué 4 semaines après la seconde dose vaccinale, par voies intratrachéale et intranasale combinées, avec une dose totale de virus de  $7,6 \times 10^5$  PFU (équivalente à environ  $10^6$  doses infectieuses DICT50). Le vaccin a induit la production d'Ac neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire de type Th1 (et une réponse basse ou indétectable de type Th2), avec une inflammation limitée et absence de génome viral ou d'antigènes détectés dans les poumons des singes après vaccination.

En termes de protection contre l'infection, au deuxième jour d'inoculation du virus, aucun des huit animaux du groupe de dose de 100 µg n'avait d'ARN sous-génomique viral détectable dans des échantillons d'écouvillon nasal, par rapport à cinq des huit animaux du groupe de dose de 10 µg et à six des huit animaux du groupe témoin. Au 4<sup>ème</sup> jour, l'un des huit animaux du groupe ayant reçu la dose de 100 µg et deux des huit animaux du groupe de dose de 10 µg présentaient de faibles niveaux d'ARN subgénomique viral dans le nez, contre quatre des huit animaux du groupe témoin. Les valeurs maximales d'ARN subgénomique viral au cours des jours 2 à 7 étaient significativement plus faibles dans le groupe de dose de 100 µg et dans le groupe de dose de 10 µg, que dans le groupe contrôle, dans les deux échantillons de liquide broncho-alvéolaire ( $P < 0,001$  pour les deux comparaisons) et dans les échantillons sur écouvillon nasal ( $P = 0,009$  et  $P = 0,03$ , respectivement). En ce qui concerne les sécrétions nasales, les animaux vaccinés avec 100 µg du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avaient également des taux d'ARN subgénomique viral inférieurs à ceux des animaux du groupe témoin ( $P = 0,03$ ) ou à ceux du groupe de dose de 10 µg ( $P = 0,003$ ).

### 3.2. Immunogénicité chez l'Homme

Des études sur l'immunogénicité ont été menées dans les deux essais cliniques présentés par le laboratoire (étude 20-0003 (étude de phase I) et étude mRNA-1273-P201 (étude de phase II)).

Les données d'immunogénicité de l'étude mRNA-1273-P301 (étude de phase III) n'ont pas été fournies par l'industriel.

### 3.2.1. Essai d'immunogénicité de phase I et II (Etude 20-0003/ Etude mRNA-1273-P201)

#### 3.2.1.1. Méthodologie

Le nom utilisé dans l'étude du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est mRNA-1273

**Tableau 2 : Méthodologie de l'étude de phase I et II**

Référence	Etude de phase I NCT04283461 et étude de phase II NCT04405076
Type d'étude	Phase I : multicentrique (3 sites aux Etats-Unis), en ouvert Phase IIa : multicentrique (8 sites aux Etats-Unis), randomisée, en double aveugle
Schéma de l'étude de la phase I	
Schéma de l'étude de la phase II	
Objectifs principaux de l'étude	Phase I : Evaluation de la tolérance, de la réactogénicité et l'immunogénicité du vaccin mRNA-1273 avec un schéma vaccinal à 2 doses (à 28 jours d'intervalle) et à différents niveaux de dose (10, 25, 50, 100 ou 250 µg), chez des adultes (18 ans et plus).

	Phase IIa : Etude de confirmation de dose et d'évaluation de la tolérance, de la réactogénicité et de l'immunogénicité du vaccin mRNA-1273, selon un schéma vaccinal à 2 doses (à 28 jours d'intervalle) et à différents niveaux de dose (50 ou 100 µg), chez des adultes (18 ans et plus).
<b>Principaux critères d'inclusion</b>	Sujets âgés de 18 et plus, en bonne santé
<b>Principaux critères d'exclusion</b>	Femmes enceintes, allaitantes Toute condition médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique à risque Ayant reçu ou devant recevoir un vaccin récemment 4 semaines avant ou après vaccination Ayant été en contact avec une personne ayant eu une infection à SARS-CoV-2 dans les 30 jours avant vaccination ou ayant eu un diagnostic de Covid-19 ou ayant reçu un traitement à titre de prophylaxie contre la Covid-19
<b>Critère de jugement principal</b>	Phase I : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Fréquence des événements indésirables locaux et systémiques réactogènes [jusqu'à J7 post-vaccination]</li> <li>– Fréquence de tout événement indésirable non sollicité<sup>11</sup> [jusqu'à 28 jours post-vaccination]</li> <li>– Fréquence d'apparition de toute nouvelle pathologie médicale chronique, de tout événement indésirable grave, tout événement indésirable nécessitant une consultation [de J1 à J394]</li> </ul> Phase IIa : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Évaluer l'immunogénicité de l'ARNm-1273 par le titre d'anticorps de liaison spécifique du SARS-CoV-2 mesuré par le test ELISA [jusqu'à 1 an post-vaccination]</li> <li>– Survenue d'événements indésirables locaux et systémiques réactogènes (ARs) [jusqu'à J7 post-vaccination]</li> <li>– Survenue de tout événement indésirable non sollicité (AEs) [jusqu'à 28 jours post-vaccination]</li> <li>– Survenue de d'événements indésirables ayant occasionné une consultation (MAAEs) [durée de l'essai]</li> <li>– Fréquence de tout événement indésirable grave (SAE) [durée de l'essai]</li> <li>– Survenue d'anomalies dans la surveillance des paramètres biologiques dans la Cohorte 2 [jusqu'à un mois post-vaccination]</li> <li>– Mesure des signes vitaux et résultats de l'examen physique</li> </ul>
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Phase I : <ul style="list-style-type: none"> <li>– Titre géométrique moyen d'IgG par rapport à l'inclusion [J1 à J57]</li> <li>– Moyenne géométrique du titre d'AC [J57]</li> <li>– Pourcentage de sujets ayant présenté une séroconversion [J1 à J57], la séroconversion est définie par une augmentation d'au moins 4 fois le titre d'AC depuis l'inclusion</li> </ul> Phase IIa :

<sup>11</sup> EI non sollicités : EI dont le report n'a pas été demandé, ces EI ont été recherchés jusqu'à 28 jours après chaque injection

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Titre d'AC neutralisants spécifiques du SARS-CoV-2 [jusqu'à un an post-vaccination]</li> </ul> <p>Séroconversion mesurée par une augmentation par 4 fois au moins du titre d'AC neutralisants</p>
<b>Méthodes de mesure utilisées</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Réponse Ac (anti-S-2P et anti-receptor-binding domain) : ELISA</li> <li>– Ac neutralisants : PsVNA (dans la phase I, souches utilisées : 614D (Wuhan-1) et 614G à J43) et PRNT</li> </ul> <p>Intracellular cytokine-staining assay à J1, J29 et J43 disponible seulement pour les dosages 25 et 100 µg</p>
<b>Souche virale utilisée</b>	Souche de Wuhan mutée (substitution 2P)
<b>Populations d'analyse</b>	<p>Phase I : 155 hommes et femmes non enceintes, âgés de ≥18 ans, en bonne santé et répondant à tous les critères d'éligibilité</p> <p>Phase IIa : Populations d'analyse définies : Randomized Set, Solicited Safety Set, Safety set, Full Analysis set (FAS), and Per-Protocol (PP) set</p> <p>Population de l'immunogénicité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Population Full Analysis Set (FAS) : tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une injection, pour lesquels les données de base (à J1) concernant leur niveau d'Ac au SARS-CoV-2 sont connues, et qui ont au moins une évaluation concernant les Ac au SARS-CoV-2 en post-injection pour le point final d'analyse.</li> </ul> <p>Population Per Protocole (PP) : tous les sujets de la FAS ayant respecté le calendrier d'injection, ayant respecté les horaires de prélèvement sanguin d'immunogénicité (avec les résultats post-injection disponibles), n'ayant pas d'infection par le SARS-CoV-2 au départ et pour lesquels aucun écart de protocole majeur n'aura été relevé (écart qui aurait un impact sur la réponse immunitaire pendant la période correspondant à l'objectif d'analyse d'immunogénicité). Population de la tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Safety Set : tous les participants randomisés qui ont reçu une injection.</li> <li>– Solicited Safety Set : tous les participants randomisés qui ont reçu au moins une injection, et qui ont contribué à une donnée de réaction indésirable sollicitée. Les données sont définies pour chaque injection (données collectées jusqu'à 6 jours après l'injection).</li> </ul>
<b>Analyses statistiques</b>	Les moyennes géométriques ont été calculées par transformation logarithmique. Le test t de Student a été utilisé pour calculer les intervalles de confiance. Des analyses intermédiaires dans les sous-groupes d'étude ont été prédéfinies.
<b>Calcul du nombre de sujets nécessaires</b>	<p>Phase I : Les EI rares ne sont pas démontrables dans une étude clinique de cette taille. Avec 15 sujets dans chaque groupe de dose, la probabilité d'observer au moins un événement indésirable d'une probabilité de 20 % ou plus est environ de 97%.</p> <p>Phase IIa : Environ 600 participants sont randomisés au hasard selon un rapport de 1:1:1 au groupe ARNm-1273 50 µg, ARNm-1273 100 µg, ou placebo. Au total, 400 participants recevront ARNm-1273, 200 participants pour chaque niveau de dose, ou 100 participants pour chaque tranche d'âge et la dose. L'IC bilatéral de 95% a été calculé en utilisant la méthode Clopper-Pearson pour une proportion dans le logiciel SAS 9.4. L'IC bilatéral de 95% est estimé (0,01%, 1,38%) à la taille de l'échantillon est de 400 avec 1 participant qui déclare un AE. En outre, un échantillon de 400 personnes a une probabilité d'au moins 95 % d'observer au moins un participant avec un événement indésirable à un taux réel de 0,75 %.</p>
<b>Séquence</b>	Phase I : Un essai clinique ouvert de phase I a d'abord été mené, à doses croissantes, sur l'ARNm-1273 impliquant des participants âgés de 18 à 55 ans, dans lequel des doses de 25 µg, 100 µg et 250 µg ont été administrées. L'essai a ensuite été élargi pour inclure 40 participants âgés de 56 ans ou plus et qui ont été stratifiés en deux sous-groupes : ceux qui avaient entre 56 et 70 ans et ceux âgés de 71 ans ou plus.

### 3.2.1.2. Résultats d'immunogénicité

Les principaux résultats d'immunogénicité des essais de phase I et II sont présentés en annexe 1 (essai de phase I) et 2 (essai de phase II).

#### Conclusion des études d'immunogénicité

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montre que le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified), administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100µg à 28 jours d'intervalle, induit :

1. une réponse anticorps ELISA (IgG anti-S-2P et anti-RBD) dès J15 comparable à celle observée chez les sujets infectés par le SARS-CoV2, observés aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés ;
2. une réponse anticorps neutralisants plus tardive (J29 à J36) n'atteignant les taux observés chez les sujets infectés par le SARS-CoV2 qu'à J43, observée aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés ;
3. des anticorps totaux et neutralisants présents à 90 jours après la seconde injection, dans l'étude de phase I ;
4. une réponse lymphocytaire T CD4+ de type Th1 contre les peptides spécifiques de la partie S2 de la protéine Spike, apparaissant tardivement à J43 comparable à celle observée chez les sujets infectés par le SARS-CoV2. On ne retrouve pas de réponse Th2 significative ;
5. de faibles réponses spécifiques lymphocytaires T CD8+ qui n'apparaissent que tardivement (J43) après des doses de 25µg chez les sujets jeunes et de 100 µg chez les sujets âgés. A noter toutefois que les réponses lymphocytaires T CD8 spécifiques sont également extrêmement faibles chez les sujets convalescents.

Rappelons qu'aucun corrélat de protection n'est encore établi actuellement.

### 3.3. Efficacité vaccinale et tolérance (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE)

Les données sur l'efficacité vaccinale (EV) du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sont issues de l'étude pivot de phase III. L'évaluation est réalisée à partir du « *clinical overview* » qui présentait l'analyse intermédiaire au *cut-off* du 11 novembre 2020 (la clôture de la base de données a été effectuée le 7 novembre 2020 pour les résultats d'efficacité). Les données issues du *cut-off* du 25 décembre (clôture de la base de données le 21 novembre 2020 pour les résultats d'efficacité) provenaient du « *Moderna Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) briefing document 17 Dec\_with DS2-1* » (9). Certains résultats ont été actualisés suite à la publication de Baden *et al.* (7).

**Le nom utilisé dans l'étude du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est mRNA-1273.**

Les résultats de tolérance de la phase I et de la phase II ne seront pas présentés dans ce document.

### 3.3.1. Méthodologie de l'essai mRNA-1273-P301 (essai COVE)

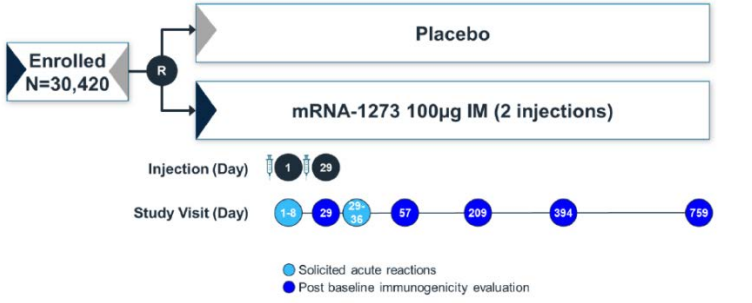
#### Un résumé du protocole de l'étude de phase III (essai mRNA-1273-P301, essai COVE)

Tableau 3 : Résumé du protocole de l'étude mRNA-1273-P301

Référence	Etude mRNA-1273-P301 (NCT04470427)
Type d'étude	<p>Étude de phase III, de non-infériorité, multicentrique (99 centres aux USA), randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles versus placebo, stratifiée sur l'âge et la présence ou l'absence de facteurs de risque de forme sévère de la Covid-19<sup>12</sup> pour les sujets âgés de moins de 65 ans</p> <p>Etude comparative : Groupe ARNm-1273 : 100 µg, injection intra-musculaire vs Groupe placebo : chlorure de sodium 0,9 %, injection intra-musculaire</p> <p>Les facteurs de risque de forme sévère de la Covid-19 étaient définis par :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Age ≥ 65 ans</li><li>– Age de 18 à 64 ans et ;<ul style="list-style-type: none"><li>– Maladie pulmonaire chronique (par exemple : emphysème, bronchite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique et mucoviscidose) ou asthme modéré à sévère ;</li><li>– Cardiopathie significative (par exemple : insuffisance cardiaque, coronaropathie, cardiopathie congénitale, cardiomyopathie et hypertension artérielle pulmonaire) ;</li><li>– Obésité sévère : IMC ≥ 40 kg/m<sup>2</sup> ;</li><li>– Diabète type 1, type 2, ou gestationnel ;</li><li>– Maladie hépatique ;</li><li>– Infection au VIH stable.</li></ul></li></ul> <p>Il était prévu qu'au moins 25 % des sujets (maximum 50 %), devaient être âgés de ≥ 65 ans, ou de 18 à 64 ans et à risque de forme sévère de la Covid-19 à l'inclusion</p>
Schéma d'étude	<p>Les sujets doivent avoir jusqu'à 7 visites programmées, y compris la visite de sélection, le jour 1, le jour 29, le jour 57 (1 mois après la seconde injection), le jour 209 (6 mois après la seconde injection), le jour 394 (1 an après la seconde injection) et le jour 759 (2 ans après la seconde injection).</p> <p>Des prélèvements nasopharyngés et sanguins ont été réalisés chez tous les sujets avant la 1<sup>ère</sup> et la 2<sup>nde</sup> injection pour fournir les informations sur le statut d'infection virale et sérologique de base. Seuls les sujets qui ont été testés négatifs pour ces deux prélèvements avant la première injection ont été inclus dans</p>

12 Facteurs de risque de formes sévères de Covid-19 basés sur les recommandations des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), mars 2020. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index.html#illness-severity> (10).



	<p>l'analyse principale d'efficacité. Pour être inclus comme cas dans l'analyse principale d'efficacité, les cas devaient être confirmés par le comité de sélection et devaient survenir au moins 14 jours après la seconde injection.</p> <p>Durée de la phase de la vaccination : J1 - J57</p> <p>Durée de la phase surveillance : J64 – J759</p> <p>Durée de la période de convalescence (si nécessaire) : 28 jours suivant la visite</p> 
<p><b>Date et durée de l'étude</b></p>	<p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Période d'inclusion : du 27 juillet 2020 au 22 octobre : 30 000 participants</li> <li>– Analyse intermédiaire : 11 novembre 2020 (durée médiane de suivi : 7 semaines après la 2<sup>nd</sup>e injection ;</li> <li>– Analyse finale pour le dossier : 25 novembre 2020 (durée médiane de suivi : 9 semaines après la 2<sup>nd</sup>e injection).</li> </ul>
<p><b>Critères d'inclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Sujets adultes (≥ 18 ans) à risque élevé d'infection SARS-CoV-2, c'est-à-dire sujet dont l'emplacement ou les circonstances<sup>13</sup> les exposent à un risque d'infection au SARS-CoV-2;</li> <li>– Femmes en âge de procréer ou non et qui remplissent les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Un test de grossesse négatif au moment de la sélection et le jour de la première injection (jour 1),</li> <li>- Une contraception efficace ou une abstinence pendant au moins 28 jours avant la première injection (jour 1),</li> <li>- Une contraception continue pendant 3 mois après la seconde injection (jour 29).</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Critères d'exclusion</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Maladie aiguë ou fébrile (≥ 38,0°C) 72 heures avant ou au moment de la sélection ;</li> <li>– Grossesse ou allaitement ;</li> <li>– Antécédents connus d'infection à SARS-CoV-2 ;</li> <li>– Sujets Immunodéprimés ou immunodéficients, asplénie, infection grave récurrente.</li> </ul>

<sup>13</sup> Les risques professionnels comprennent: les professionnels de la santé, les interventions d'urgence, les opérations de vente au détail / de restauration, les opérations de fabrication et de production, les centres d'expédition et de distribution d'entrepôt, les services de transport et de livraison, la protection des frontières et le personnel militaire, les soins personnels et les services à domicile, les professionnels de l'hôtellerie et du tourisme, les agents de santé pastoraux, sociaux ou publics, éducateurs et étudiants.

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sont autorisés les participants séropositifs pour le VIH avec un taux de CD4 <math>\geq 350</math> cellules/mm<sup>3</sup> et une charge virale VIH indétectable au cours de l'année écoulée : faibles variations de 50 à 500 copies virales qui n'entraînent pas les changements dans la thérapie antirétrovirale.;</li> <li>– Antécédents d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres effets indésirables importants nécessitant une intervention médicale après la réception d'un vaccin ;</li> <li>– Antécédents de traitement par immunosuppresseurs systémiques ou des immunomodulateurs pendant plus de 14 jours au total dans les 6 mois précédant le dépistage (pour les corticostéroïdes <math>\geq 20</math> mg/jour d'équivalent prednisone).</li> <li>– Antécédents de traitement par immunoglobulines systémiques ou des produits sanguins dans les 3 mois précédant le jour du dépistage.</li> </ul>
<b>Objectifs</b>	<p>Evaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin ARNm-1273 contre le SARS-CoV-2 chez les sujets adultes (<math>\geq 18</math> ans).</p> <p>L'efficacité vaccinale (EV) de l'ARNm-1273 pour prévenir la première apparition de Covid-19 à partir de 14 jours après la deuxième dose de médicament expérimental produit (IP) chez des sujets non infectés à l'inclusion (RT-PCR et sérologie contre la nucléocapside SARS-CoV-2 négatives à J1), évalué en aveugle par un comité scientifique indépendant dans la population per protocole.</p>
<b>CJP</b>	<p><b>Efficacité :</b></p> <p>Une infection à SARS-CoV-2 symptomatique était définie par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– au moins deux des symptômes systémiques suivants : fièvre <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math>, frissons, myalgie, mal de tête, mal de gorge, nouveau trouble olfactif ou gustatif;</li> <li>– ou au moins un des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, manque de respiration ou difficulté à respirer ; ou preuve clinique ou radiographique de la pneumonie ;</li> </ul> <p>et documentation d'au moins un écouvillon nasopharyngé, un écouvillon nasal ou un échantillon salivaire (ou échantillon respiratoire, en cas d'hospitalisation) positif par RT-PCR SARS-CoV-2.</p> <p><b>Tolérance :</b></p> <p>El sollicités locaux et systémiques pendant 7 jours après chaque injection (ARs).</p> <p>Les EI non sollicités jusqu'à 28 jours après chaque injection (AEs).</p> <p>Evénements indésirables conduisant une consultation médicale (MAAEs) ou EI conduisant à un retrait pendant toute la durée de l'étude période.</p> <p>El grave pendant toute la période d'étude (SAEs).</p>
<b>CJS</b>	<p>L'EV évaluée par un comité scientifique indépendant dans la population per protocole, pour la prévention :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une forme sévère de la Covid-19 (rythme respiratoire <math>\geq 30/\text{min}</math>, fréquence cardiaque <math>\geq 125</math> battements/min, <math>\text{SpO}_2 \leq 93\%</math> en air ambiant ou <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 300</math> mmHg, insuffisance respiratoire ou syndrome de détresse respiratoire aiguë, état de choc, insuffisance rénale ou hépatique, atteinte neurologique, admission en unité de soins intensifs, décès),</li> <li>– d'une Covid-19 symptomatique avec une définition moins restrictive (au moins un symptôme parmi fièvre <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>, frissons, toux, dyspnée, asthénie, courbatures, céphalées, agueusie, anosmie, pharyngite, congestion nasale, rhinorrhée, nausées, vomissements, diarrhée et recherche d'ARN viral positive) survenant à partir de 14 jours après la seconde injection de vaccin,</li> <li>– du décès attribuable à la Covid-19,</li> <li>– d'une Covid-19 symptomatique survenant au moins 14 jours après la première injection de vaccin,</li> <li>– d'une Covid-19 symptomatique survenant au moins 14 jours après la seconde injection, quel que soit le nombre d'injections reçues par les sujets,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une infection asymptomatique au SARS-CoV-2 (données non disponibles).</li> </ul> <p>Les données d'immunogénicité de cette étude ne sont pas disponibles dans ce dossier car non fournies par le laboratoire.</p>
<b>Méthodes de mesure utilisées</b>	ELISA pour les AC totaux, et essai de neutralisation par pseudo virus et/ou virus vivant pour les AC neutralisants
<b>Souche virale utilisée</b>	Souche de Wuhan muté (substitution 2P)
<b>Populations d'analyse</b>	<p>Les participants (hommes et femmes âgés de 18 ans ou plus au moment du consentement), qui sont exposés à un risque d'infection mais sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. En outre, les participants ayant un risque accru des complications de Covid-19 seront inclus. Les participants <math>\geq 65</math> ans seront éligibles à l'inclusion avec ou sans facteurs de risque de développer une forme grave du Covid-19 grave.</p> <p>Environ 30 000 participants seront inclus.</p> <p>Population d'efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Population Full Analysis Set (FAS) : tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une injection du traitement à l'étude</li> <li>– Population en intention de traiter modifiée (ITTm) : tous les sujets de la population FAS qui n'avaient aucune preuve immunologique ou virologique d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 (c.-à-d. test sur écouvillon nasopharyngée négatif et/ou sérologie SARS-CoV-2 négative au jour 1 avant la première injection)</li> <li>– Population per protocole (PP) : tous les sujets de la population en intention de traiter modifiée (ITTm) qui ont reçu les 2 injections et qui n'ont pas eu de déviations majeures au protocole ;</li> </ul> <p>Population de la tolérance :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Safety Set : tous les sujets randomisés qui ont reçu une injection.</li> <li>– Solicited Safety Set : tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une injection, et qui ont contribué à une donnée de réaction indésirable sollicitée. Les données sont définies pour chaque injection (données collectées jusqu'à 6 jours après l'injection).</li> </ul>
<b>Analyses statistiques de l'EV</b>	<p>L'Efficacité vaccinale (EV) est calculée comme 1-hazard ratio HR estimé à l'aide d'un modèle de Cox stratifié. Pour des analyses secondaires (notamment en absence de cas dans un bras), le ratio des taux d'incidence est calculé</p> <p>Des analyses de sous-groupes du critère de jugement principal ont été planifiées selon l'âge (18 à 64 ans, et <math>\geq 65</math> ans) ; l'âge et le risque de forme sévère (18 à 64 ans et non à risque ; 18 à 64 ans et à risque ; et <math>\geq 65</math> ans quel que soient les facteurs de risque supplémentaires) ; le sexe et l'origine ethnique.</p> <p>L'étude a été conçue pour déclencher l'analyse principale d'efficacité finale à partir de 151 cas de Covid-19. Deux analyses intermédiaires ont été prédéfinies ; la première à partir 53 cas cumulés et la seconde à partir 106 cas cumulés. La durée prévue de la participation à l'étude est d'environ 25 mois.</p> <p>Une analyse intermédiaire (gel des données au 11 novembre 2020 avec une clôture de la base de données au 7 novembre 2020) et une analyse finale (gel des données le 25 novembre 2020, avec une date limite pour l'efficacité fixée au 21 novembre 2020) ont été menées. Il y a eu respectivement 95 et 196 cas de Covid-19 inclus dans chacune des analyses.</p>

**Calcul du nombre de sujets nécessaires**

La taille de l'échantillon a été déterminée par le nombre total de cas qui devait être observé pour rejeter l'hypothèse nulle selon laquelle l'EV de l'ARNm-1273 pour prévenir une forme symptomatique de la Covid-19 est  $\leq 30\%$ , en supposant que l'EV serait de  $60\%$ . Sous l'hypothèse de risques proportionnels dans le temps et d'une randomisation 1 :1 pour recevoir soit l'ARNm-1273, soit le placebo, un total de 151 cas de Covid-19 permettrait de détecter une réduction de  $60\%$  du risque d'infection (EV), avec une puissance de  $90\%$ .

Les hypothèses suivantes ont également été prises en compte :

- un taux d'incidence Covid-19 à 6 mois de  $0,75\%$  dans le groupe placebo,
- un taux d'abandon annuel de  $2\%$  (perdus de vue),
- $15\%$  de sujets séropositifs à l'inclusion, non observant ou ayant des déviations majeures au protocole.

Ainsi, environ 30 000 sujets devaient être randomisés.

[1] Facteurs de risque de formes sévères de Covid-19 basés sur les recommandations des Centers for Disease Control and Prevention (CDC), mars 2020. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index.html#illness-severity> (10).

[2] Les risques professionnels comprennent: les professionnels de la santé, les interventions d'urgence, les opérations de vente au détail / de restauration, les opérations de fabrication et de production, les centres d'expédition et de distribution d'entrepôt, les services de transport et de livraison, la protection des frontières et le personnel militaire, les soins personnels et les services à domicile, les professionnels de l'hôtellerie et du tourisme, les agents de santé pastoraux, sociaux ou publics, éducateurs et étudiants.

### 3.3.2. L'efficacité vaccinale

#### 3.3.2.1. Description de la population incluse dans l'analyse

A la date de l'analyse du 25 novembre 2020, au total, 30 420 sujets ont été randomisés (15 210 dans le groupe vaccin et 15 210 dans le groupe contrôle), dont 92,7 % (14 134 *versus* 14 073) inclus dans l'analyse principale d'efficacité (population *per* protocole). La durée médiane de suivi était de 9 semaines.

Dans la population FAS<sup>14</sup> (99,8 % des patients randomisés), l'âge médian des patients était de 53 ans (min. – max. : 18-95), dont 24,7 % (N=7 520) de sujets âgés de 65 ans et plus et 4,6 % (N=1 399) de sujets âgés de 75 ans et plus. La majorité des sujets (79,2 %) étaient blancs et 47,3 % étaient de sexe féminin. La quasi-totalité des patients (96,0 %) avait un statut négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion. Une majorité des sujets (82,1 %) étaient considérés comme ayant un risque professionnel d'exposition au SARS-CoV-2 et 25,1 % étaient des professionnels de santé. Près de la moitié des patients (41,4 %) étaient à risque de maladie Covid-19 selon la définition du protocole (16,7 % de sujets âgés de 18 à 64 ans avec comorbidité et 24,7 % de sujets âgés de 65 ans et plus).

**Tableau 4. Caractéristiques des sujets et de la maladie à l'inclusion dans l'étude (population FAS)**

	Vaccin (N = 15 181)	Placebo (N = 15 170)
<b>Sexe, n (%)</b>		
Femme	7258 (47,8)	7108 (46,9)
Homme	7923 (52,2)	8062 (53,1)
<b>Age (année)</b>		
Moyen (ET)	51,4 (15,5)	51,3 (15,6)
Médian (min. - max.)	53,0 (18-95)	52,0 (18-95)
18 à 64 ans	11413 (75,2)	11418 (75,3)
≥ 65 ans	3768 (24,8)	3752 (24,7)
65 à 74 ans	3109 (20,5)	3011 (19,8)
≥ 75 ans	659 (4,4)	741 (4,9)
<b>Race, n (%)</b>		
Blanc	12029 (79,2)	11995 (79,1)
Noir ou afro-américain	1563 (10,3)	1527 (10,1)
Asiatique	651 (4,3)	731 (4,8)
Amérindien ou natif d'Alaska	112 (0,7)	121 (0,8)
Natif d'Hawaï ou autre île du Pacifique	35 (0,2)	32 (0,2)
Autre	791 (5,2)	764 (5,0)

<sup>14</sup> Full Analysis Set (FAS) : tous les sujets randomisés qui ont reçu au moins une injection du traitement à l'étude

	<b>Vaccin (N = 15 181)</b>	<b>Placebo (N = 15 170)</b>
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
<b>N</b>	14 985	15 007
<b>Moyen (ET)</b>	29,32 (6,86)	29,32 (6,69)
<b>Médian</b>	28,12	28,13
<b>Âge et risque de Covid-19 sévère, n (%)<sup>a</sup></b>		
<b>18 à 64 ans et aucun facteur de risque</b>	8 888 (58,5)	8 886 (58,6)
<b>18 à 64 ans et à risque</b>	2 530 (16,7)	2 535 (16,7)
<b>≥ 65 ans</b>	3 763 (24,8)	3 749 (24,7)
<b>Facteurs de risque de forme sévère de Covid-19 à l'inclusion, n (%)</b>		
<b>Maladie pulmonaire chronique</b>	710 (4,7)	744 (4,9)
<b>Cardiopathie significative</b>	752 (5,0)	744 (4,9)
<b>Obésité sévère</b>	1025 (6,8)	1021 (6,7)
<b>Diabète</b>	1440 (9,5)	1435 (9,5)
<b>Maladie hépatique</b>	100 (0,7)	96 (0,6)
<b>Infection au VIH</b>	87 (0,6)	92 (0,6)
<b>Profession à risque d'infection de Covid-19, n (%)</b>		
<b>Profession à risque, n (%)</b>	12 429 (81,9)	12 505 (82,4)
<b>Professionnel de santé</b>	3 790 (25,0)	3 831 (25,3)
<b>Educateur et étudiant</b>	1 543 (10,2)	1 552 (10,2)
<b>Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion, n (%)</b>		
<b>Négatif</b>	14 550 (95,8)	14 598 (96,2)
<b>Positif</b>	343 (2,3)	337 (2,2)
<b>Manquant</b>	288 (1,9)	235 (1,5)

<sup>a</sup> Sur la base des facteurs de stratification, les sujets âgés de moins de 64 ans ont été classés comme à risque de Covid-19 sévère s'ils avaient au moins 1 des facteurs de risque spécifiés dans le protocole d'étude lors de l'inclusion.

### 3.3.2.2. Résultats sur le critère de jugement principal (population *per* protocole)

Parmi les participants randomisés, la proportion de participants ayant reçu au moins une dose était de 99,8 % (15 181/15 2010) dans le groupe vaccin et de 99,7 % (15 170/15 210) dans le groupe placebo, et la proportion de participants ayant reçu 2 doses était de 96,7 % (14 711/15 210) dans le groupe vaccin et de 96,1 % (14 617/15 210) dans le groupe placebo.

A la date du 11 novembre, les raisons des exclusions étaient équilibrées entre le groupe vaccin et le groupe placebo (1 274 [8,4 %] contre 1 327 [8,7 %]). La population *per* protocole<sup>15</sup> correspondait à 91,6 % de la population FAS dans le groupe vaccin et à 91,3 % de cette population dans le groupe placebo. La majorité des exclusions étaient justifiées par un statut initial positif ou inconnu de SARS-CoV-2, soit 5,7 % (n=868) dans le groupe vacciné et 5,3 % (n=800) dans le groupe placebo. En dehors des écarts au protocole, les proportions de participants exclus dans les populations d'efficacité étaient similaires dans les deux groupes de l'essai.

Lors de l'analyse finale principale, parmi les participants ayant reçu les deux injections de vaccin et n'ayant pas d'antécédent d'infection à SARS CoV-2, avec un *cut-off* au 25/11/2020, 11 cas de Covid-19 ont été diagnostiqués dans le bras vacciné *versus* 185 dans le bras placebo, soit une EV de 94,1 % (IC95 = [89,3-96,8]). La probabilité pour que l'EV soit supérieure à 30 % était supérieure à 0,999.

L'efficacité vaccinale était de 93,6 % [IC95 % 88,6 %-96,5 %] dans la population FAS incluant les participants quel que soit leur statut SARS-CoV-2 (critère de jugement secondaire).

**Tableau 5. Résultats de l'efficacité vaccinale de l'analyse finale de phase III**

	Analyse finale (Analyse du 25 nov. 2020)	
	Vaccin (N = 14 134)	Placebo (N = 14 073)
<b>Suivi médian après la seconde injection</b>	9 semaines	
<b>Nombre de patients avec Covid-19, n (%)</b>	11 (< 0,1)	185 (1,3)
<b>EV basée sur Hazard Ratio [IC95%]<sup>a</sup></b>	94,1% [89,3 ; 96,8]	
<b>Valeur p<sup>b</sup></b>	< 0,0001	
<b>Personnes-années (PA)<sup>c</sup></b>	3 304,9	3 273,7
<b>Taux d'incidence pour 1000 PA [IC95%]<sup>d</sup></b>	3,33 [1,66 ; 5,96]	56,51 [48,66 ; 65,27]
<b>EV basée sur les taux d'incidence [IC95%]<sup>e</sup></b>	94% [89 ; 97]	
<b>Analyse selon le sous-groupe d'âge</b>		
<b>18 à 64 ans, n (%)</b>	7/10 551 (< 0,1)	156/10 521 (1,5)
<b>EV [IC95%]</b>	95,6% [90,6 ; 97,9]	
<b>≥ 65 ans, n (%)</b>	4/3583 (0,1)	29/3552 (0,8)

<sup>15</sup> tous les sujets de la population en intention de traiter modifiée (ITTm) qui ont reçu les 2 injections et qui n'ont pas eu de déviations majeures au protocole

	Analyse finale (Analyse du 25 nov. 2020)	
	Vaccin (N = 14 134)	Placebo (N = 14 073)
EV [IC95%]	86,4 % [61,4 ; 95,2]	
65 à 75 ans, n (%)	4/2 953 (0,1)	22/2 864 (0,8)
EV [IC95%]	82,4% [48,9 ; 93,9]	
≥ 75 ans, n (%)	0/630 (0)	7/688 (1,0)
EV [IC95%]	100% [NE ; 100]	

EV = efficacité vaccinale ; NE = non évalué ; PA = Personne-année ;

a L'efficacité vaccinale est définie par  $1 - \text{hazard ratio}$  (ARNm-1273 versus placebo), et l'IC95 % a été estimé à l'aide d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié avec la méthode d'Efron pour la gestion des vraisemblances et avec le groupe de traitement comme covariable, en ajustant le facteur de stratification.

b Valeur p unilatérale du modèle de risque proportionnel de Cox stratifié pour tester l'hypothèse nulle  $EV \leq 0,3$ .

c Les années-personnes sont définies comme le nombre total d'années entre la date de randomisation et la date de la Covid-19, la dernière date de participation à l'étude ou la date limite des données d'efficacité, selon ce qui se produit le plus tôt.

d Le taux d'incidence est défini comme le nombre de sujets ayant un événement divisé par le nombre de sujets à risque et ajusté en personne-année (temps total à risque) dans chaque groupe de traitement. L'IC95 % a été calculé selon la méthode exacte (distribution de Poisson) et ajusté en fonction des personne-années.

Les courbes d'incidence cumulative, ci-dessous (Figure 1), des cas de Covid-19 après la première injection suggèrent que l'efficacité vaccinale débute après la première dose. En effet, entre le 14<sup>ème</sup> jour après la 1<sup>ère</sup> injection et la seconde, 35 cas de Covid-19 sur les 14 598 du groupe placebo contre 2 cas sur 15 550 participants du groupe vaccin (Analyse du 25 novembre).

De plus, entre le 14<sup>ème</sup> jour après la 1<sup>ère</sup> injection et le jour 42 (date retenue de l'efficacité dans l'essai soit 14 jours après la deuxième dose), 54 cas de Covid-19 sont survenus dans le groupe placebo contre 2 dans le groupe vaccin (Analyse du 25 novembre).

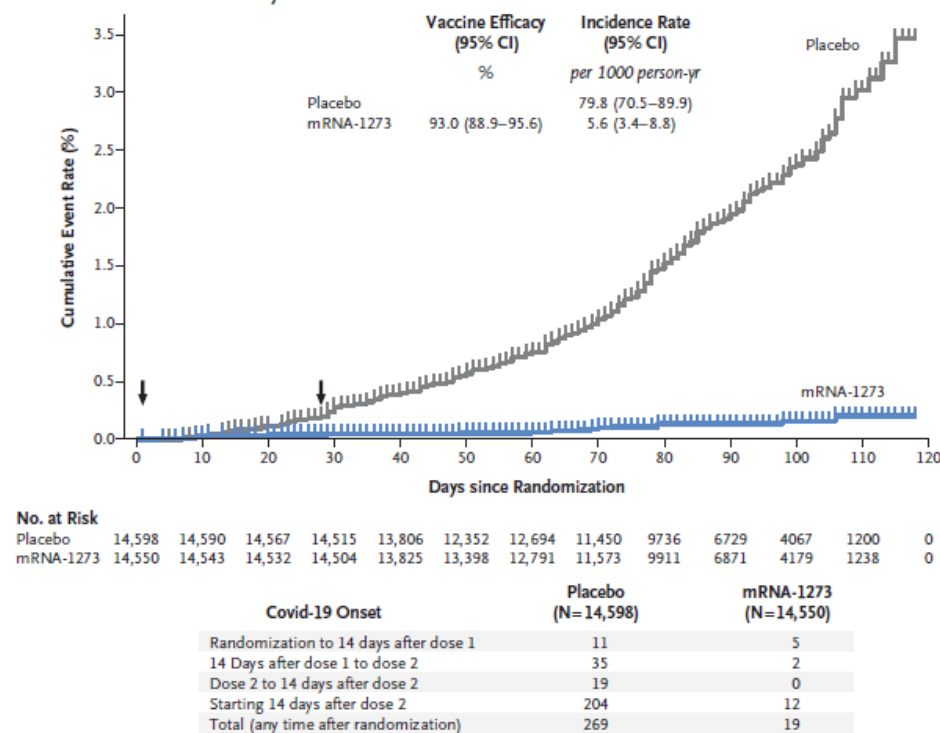


Figure 1 : Les courbes d'incidence cumulative des premiers cas de Covid-19 après la randomisation (population ITTm) d'après Baden *et al.*, 2020 (7)



### 3.3.2.3. Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale et intermédiaire (population per protocole)

Les résultats des critères de jugement secondaires ont été cohérents avec ceux de l'analyse du critère de jugement principal, avec une efficacité vaccinale (EV) du schéma à deux doses comprises entre 93,6 % et 100 % selon les critères étudiés (tableau 7)

- aucun cas de forme sévère de Covid-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin *versus* 30 cas dans le groupe placebo, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % [NE ; 100 %]. A noter que dans l'analyse intermédiaire du 11 novembre, l'EV basée sur le taux d'incidence était de 100 %, avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 60,4 %.
- Sur les 30 cas sévères, 9 ont mené à une hospitalisation (à noter qu'une hospitalisation suite à un cas sévère de Covid-19 dans le groupe vacciné, mais avec une PCR négative au moment de l'hospitalisation, n'a pas été prise en compte dans l'analyse) ;
- une EV de 95,2 % [91,2 ; 97,4] dès le 14<sup>ème</sup> jour après la première injection ;
- une EV de 93,6 % [88,6 ; 96,5] indépendamment des antécédents d'infection à SARS-CoV-2 à l'inclusion.
- L'EV sur la survenue des décès dus à la Covid-19 ne peut pas être évaluée en raison d'une faible mortalité dans l'essai : un seul décès attribuable à la COVID-19 est survenu, dans le groupe placebo.

**Tableau 6 : Résultats des critères de jugement secondaires - population *per* protocole**

Critères évalués à partir du 14ème jour après-injection (dose 2 ou dose 1)	Analyse finale (25 Nov. 2020)	
	Vaccin (N = 14134)	Placebo (N = 14073)
Cas de Covid-19 sévère après J14 post-dose 2, n	0 <sup>c</sup>	30
EV [IC95%] <sup>a</sup>	100,0 % [NE ; 100]	
Cas de Covid-19 selon la définition moins restrictive, après J14 post-dose 2, n	11 <sup>d</sup>	221
EV [IC95%] <sup>a</sup>	95,1 % [91,1 ; 97,3]	
Cas de Covid-19 après J14 post-dose 1, n	11 <sup>d</sup>	225
EV [IC95%] <sup>a</sup>	95,2 % [91,2 ; 97,4]	
Cas de Covid-19 après J14 post-dose 2 quel que soit le statut sérologique ou virologique à SARS-CoV-2 à l'inclusion, n/N <sup>b*</sup>	12 <sup>e</sup> /15 181	187/15 170
EV [IC95%] <sup>a</sup>	93,6 % [88,6 ; 96,5]	
Décès attribuable à la Covid-19 après J14 post dose 2, n	0	1

n = nombre d'événements ; N = nombre de sujets ; NE = non évaluable

a L'efficacité du vaccin est définie par un rapport 1 – hazard ratio (ARNm-1273 contre placebo), et l'IC à 95 % a été estimé à l'aide d'un modèle de risque proportionnel de Cox stratifié sur les strates de randomisation avec la méthode d'Efron de gestion des vraisemblances, et avec le groupe de traitement comme covariable.

b L'analyse a été faite dans la population FAS.

c Une hospitalisation suite un cas sévère de Covid-19 dans le groupe vacciné, mais avec une PCR négative au moment de l'hospitalisation alors qu'elle aurait été positive 3 jours auparavant (communication orale non confirmée par écrit, le cas n'a pas été pris en compte dans l'analyse).

d un cas Covid-19 était sous ARNm-1273 ; le sujet avait une RT-PCR positive le jour de la seconde injection et n'était pas a été jugée pour cette analyse

\* Seul 2,2% et 2,3% des sujets des 2 bras à l'inclusion avaient un statut sérologique positif au SARS-CoV-2

E Un cas Covid-19 était sous ARNm-1273 dans la population FAS et a été exclu de la population PP : le sujet a été randomisé à l'ARNm-1273 mais a reçu le placebo.

### 3.3.2.4. Résultats par sous-groupes d'âge et en fonction de comorbidités

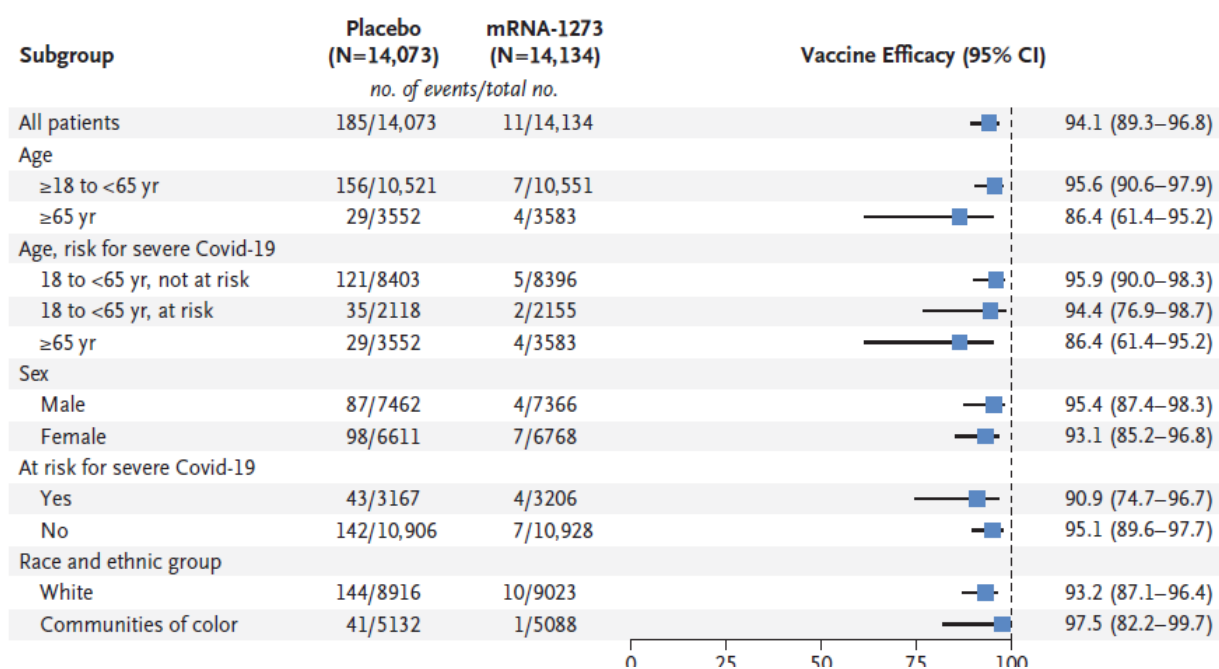
#### Lors de l'analyse finale au *cut off* du 25 novembre :

L'efficacité vaccinale estimée dans les analyses en sous-groupe est similaire selon l'âge, le sexe, le risque de forme sévère et l'origine ethnique.

L'efficacité vaccinale est estimée à 90,9 % [74,7, 96,7 %] chez des personnes avec comorbidités les mettant à risque d'une forme sévère de Covid-19. Les résultats détaillés par type de comorbidité ne sont pas présentés à cette date de l'analyse.

L'efficacité vaccinale est estimée à 86,4 % [61,4,95,2%] chez les participants de 65 ans et plus versus 95,6 % (IC95 % = [90,6 ; 97,9]) chez les sujets plus jeunes. Chez les participants de 75 ans et plus, il n'a pas été rapporté de cas de Covid-19 ans le groupe vaccin *versus* 7 cas de Covid-19 dans le groupe placebo.

**Tableau 7 : Forest-plot des analyses en sous-groupe de l'efficacité vaccinale pour prévenir la Covid-19 dans l'étude 301 (population *per protocole*) (*cut-off* du 25 novembre 2020) d'après Baden *et al.*, 2020 (7)**



#### Lors de l'analyse intermédiaire au *cut-off* du 11 novembre :

Ces résultats de *cut off* sont présentés pour disposer des données plus détailler sur les analyses en sous-groupes (par comorbidité, en fonction de la sérologie à l'inclusion).

Les analyses selon les sous-groupes d'âge et les comorbidités ont été réalisées à titre exploratoire. Une évaluation a été faite chez les personnes de plus de 75 ans, et selon certaines comorbidités (maladies cardiaque, pulmonaire, hépatique, diabète, obésité, et séropositivité VIH).

L'efficacité vaccinale est estimée à 95,9 % [69,7, 99,4 %] chez des personnes avec comorbidités les mettant à risque d'une forme sévère de Covid-19. Les résultats suggèrent une efficacité vaccinale chez les personnes atteintes d'obésité sévère de 91,2 %, avec une borne inférieure d'IC95 % à

32,0 %) ; et chez des personnes avec diabète avec une borne inférieure à 32,1 % de l'EV basée sur le taux d'incidence.

**Tableau 8 : Analyses exploratoires (analyse intermédiaire du 11 novembre) de l'EV selon le statut sérologique**

	Groupe Placebo	Groupe Vaccin	Efficacité vaccinale	
			Basée sur HR (IC95%)	Basée sur le taux d'incidence (IC95%)
	Nombre de cas Covid-19/ N (%) Taux d'incidence pour 1 000 Personne/Année	Nombre de cas Covid-19/ N (%) Taux d'incidence pour 1 000 Personne/Année		
<b>Selon le statut sérologique initial (FAS)</b>				
<b>Total</b>	92/15170 (0,6)	6/15180 (<0,1)	93,5 % (85,2 %, 97,2 %)	Non reporté
<b>Négative</b>	90/14370 (0,6) Taux 32,298	6/14312 (<0,1) Taux 2,154	93,4 % (84,8 %, 97,1 %)	93,3 % (84,9 %, 97,6 %)
<b>Positive</b>	1/334 (0,3) Taux 17,038	0/341 (0)	100 % (NE, 100 %)	100 % (- 3828,4%, NE)

### 3.3.2.5. Résultats sur une analyse exploratoire : efficacité sur les sujets asymptomatiques

Parmi les participants testés négatifs pour le SARS-CoV-2 (par RT-PCR ou par sérologie), une analyse exploratoire non prévue au protocole a montré un nombre de participants asymptomatiques, mais testés positifs pour le SARS-CoV-2 par RT-PCR effectuée au moment de la visite pré-dose (à 28 jours de la 1<sup>ère</sup> dose) plus faible dans le groupe vaccin (15 sur 14 550, soit 0,1 %) que dans le groupe placebo (39 sur 14 598, soit 0,3 %)

Bien que le portage asymptomatique du virus de la Covid-19 semble moins important chez les patients du groupe vaccin au moment de l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose, la configuration de l'étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du vaccin sur la transmission du virus Covid-19.

## Conclusion de l'étude clinique d'efficacité pivot mRNA-1273-P301

Le critère de jugement principal évalue l'efficacité vaccinale mesurée 14 jours après la seconde injection analysée sur la population *per* protocole.

Les résultats de l'étude pivot permettent donc de conclure à une efficacité de 94,1 % [IC95% = (89,3-96,8)] sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14<sup>ème</sup> jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus, sans preuve sérologique et/ou virologique d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 et ayant reçu les 2 injections.

Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé chez les participants âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2] versus 95,6 % (IC95% = [90,6 ; 97,9]) chez les sujets plus jeunes. Aucun élément ne suggère que le vaccin serait moins efficace pour les personnes très âgées.

**Lors de l'analyse finale, l'efficacité vaccinale est estimée à 90,9% [74,7, 96,7] chez des personnes avec comorbidités les mettant à risque d'une forme grave de Covid-19**

**Lors de l'analyse intermédiaire, l'efficacité vaccinale est estimée à 95,9% [69,7, 99,4%] chez des personnes avec comorbidités les mettant à risque d'une forme grave de Covid-19.** Les résultats suggèrent en particulier une efficacité vaccinale chez les personnes atteintes d'obésité sévère de 91,2%, avec une borne inférieure d'IC95% à 32,0%.

**Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (versus 7 cas dans le groupe placebo)<sup>16</sup> ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.**

**Aucun cas de forme sévère de Covid-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin versus 30 cas dans le groupe placebo, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % [NE ;100%]. A noter que dans l'analyse intermédiaire du 11 novembre l'EV basée sur le taux d'incidence était de 100% avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 60,4%.**

Les courbes d'incidence cumulative des premiers cas de Covid-19 après la première dose suggèrent que **l'efficacité vaccinale débute vers le 14ème jour après la première dose.**

En raison d'une faible mortalité due à la Covid-19 dans l'essai de phase III, les données ne permettent pas d'évaluer l'efficacité vaccinale sur la mortalité due à la Covid-19 (1 seul participant est décédé de la Covid-19, dans le bras placebo).

Bien que le portage asymptomatique du virus de la Covid-19 semble moins important chez les patients du groupe vaccin au moment de l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose, la configuration de l'étude ne permet pas de conclure sur l'efficacité du vaccin sur la transmission du virus Covid-19.

La durée de suivi médiane est de 9 semaines, l'efficacité vaccinale à plus long terme n'est pas connue à ce jour.

<sup>16</sup> groupe Moderna : 0/14134 ; groupe placebo : 30/14 073

### 3.3.3. Tolérance de la phase III (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE)

#### 3.3.3.1. Résultats de la phase III (essai mRNA-1273-P301 : essai COVE) – (cut-off du 25 novembre 2020)

Toutes les analyses de sécurité sont basées sur le *Safety Set*, à l'exception des résumés des événements de réactogénicité sollicités qui sont basés sur le *Solicited Safety Set* (ensemble des sujets randomisés ayant reçu au moins une injection de traitement à l'étude).

Les données concernant le profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) reposent essentiellement sur les données de l'analyse finale (25 novembre 2020) ayant inclus un total de 30 351 sujets avec une durée médiane d'exposition de 92 jours (min.-max. : 1-122 jours) après la première injection et de 63 jours (min.-max. : 0-97 jours) après la seconde injection. Certains résultats présentés par tranches d'âge sont issus du cut-off au 11 novembre 2020.

#### 3.3.3.2. Réactogénicité locale et systémique (sollicitées) observées sur 7 jours après chaque injection (cut-off du 25 novembre)

Des événements indésirables (EI) sollicités ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo, et témoignent de la réactogénicité survenant au cours des 7 jours post-injection du vaccin. Les réactions locales les plus fréquemment rapportées ont été : la douleur au site d'injection (83,7 % versus 17,5 % après la première injection et 88,2 % versus 17,0 % après la seconde injection), l'érythème (2,8 % versus 0,4 % et 8,6 % versus 0,4 %), le gonflement (6,1 % versus 0,3 % et 12,2 % versus 0,3 %) et la lymphadénopathie (10,2 % versus 4,8 % et 14,2 % versus 3,9 %).

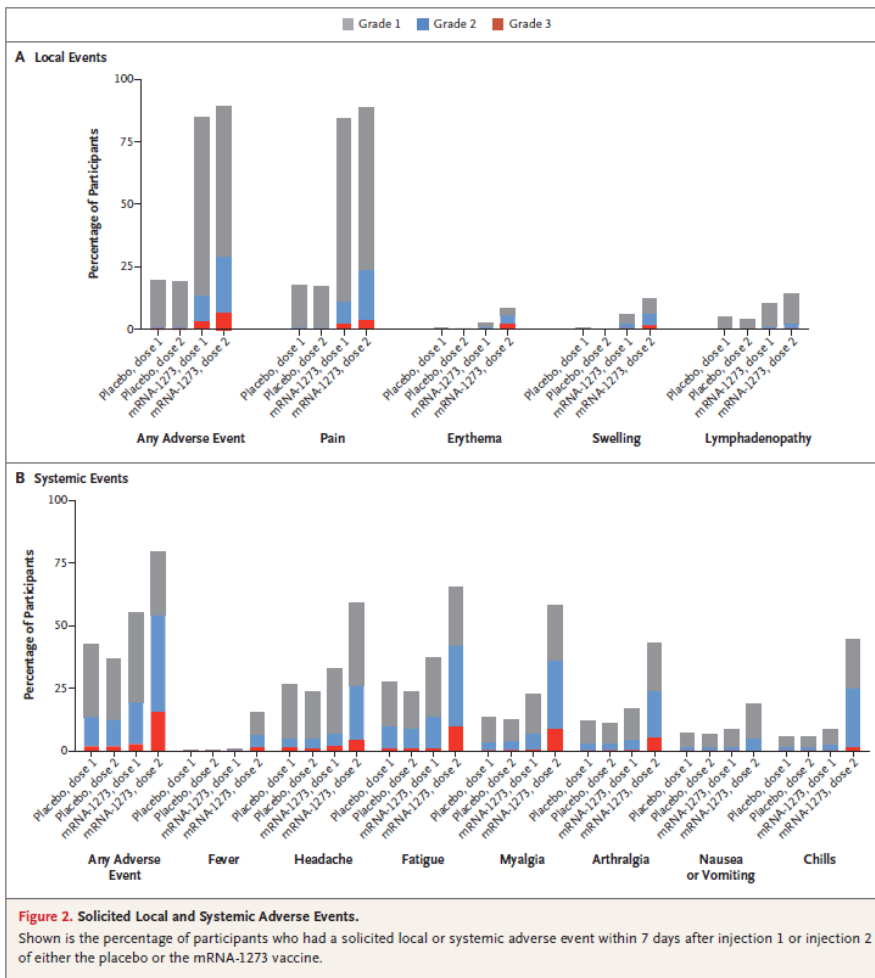
Globalement, ces EI sont survenus dans les 2 premiers jours après l'injection et ont été d'intensité légère à modérée, avec une durée médiane de persistance de 1 à 3 jours.

Les événements indésirables locaux sont donc plus fréquents dans le groupe vaccin, et sont plus fréquents après la seconde dose.

Les événements indésirables systémiques les plus fréquemment rapportés ont été : la fatigue (37,2 % versus 27,3 % après la première injection et 65,3 % versus 23,4 % après la seconde injection), les céphalées (32,7 % versus 26,6 % et 58,6 % versus 23,4 %), les myalgies (22,7 % versus 13,7 % et 58,0 % versus 12,4 %), les arthralgies (16,6 % versus 11,8 % et 42,8 % versus 10,8 %), les nausées et vomissements (8,3 % versus 7,1 % et 19,0 % versus 6,4 %) et la fièvre (0,8 % versus 0,3 % et 15,5 % versus 0,3 %).

Globalement, ces EI ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus dans les 2 premiers jours après l'injection (avec une durée de persistance médiane de 1 à 3 jours).

Les événements indésirables systémiques sont donc plus fréquents dans le groupe vaccin, et sont également plus fréquents après la seconde dose.



**Figure 2 : Résultats de réactogénicité locale et systémique de la phase III (événements sollicités) d'après Baden *et al.*, 2020 (7)**

### Réactogénicité par tranche d'âge :

Les participants âgés de 18 à 64 ans ont présenté plus d'événements indésirables locaux et systémiques que les participants âgés de 65 ans et plus. Le détail de ces EI est présenté par tranche d'âge dans le tableau ci-dessous. Aucun EI local de grade 4 n'a été rapporté et les EI de grade 3 sont plus fréquents dans le groupe vaccin.

**Tableau 9 : Résumé des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première injection et la seconde injection selon la tranche d'âge**

Produit	Cohorte 1 (18-64 ans)				Cohorte 2 (65 ans et plus)			
	- Placebo - N (%)		- Vaccin - N (%)		- Placebo - N (%)		- Vaccin - N (%)	
Dose	1ère in- jection n=11407 (%)	2ème in- jection n=10317 (%)	1ère in- jection n=11406 (%)	2ème in- jection n=10356 (%)	1ère in- jection n=3748 (%)	2ème in- jection n=3549 (%)	1ère in- jection n=3762 (%)	2ème in- jection n=3587 (%)
<b>Total</b>	2430 (21,3)	2244 (20,6)	9960 (87,4)	9915 (90,3)	567 (15,1)	491 (13,5)	2805 (74,6)	3091 (83,8)
<b>Dont grade 3</b>	39 (0,3)	42 (0,4)	452 (4,0)	802 (7,3)	39 (1,0)	30 (0,8)	77 (2,0)	218 (5,9)
<b>Douleur</b>	2177 (19,1)	2040 (18,7)	9908 (86,9)	9873 (89,9)	481 (12,8)	437 (12,0)	2782 (74,0)	3070 (83,2)
<b>Dont grade 3</b>	23 (0,2)	22 (0,2)	366 (3,2)	506 (4,6)	32 (0,9)	18 (0,5)	50 (1,3)	98 (2,7)
<b>Rougeur</b>	47 (0,4)	43 (0,4)	344 (3,0)	982 (8,9)	20 (0,5)	13 (0,4)	86 (2,3)	275 (7,5)
<b>Dont grade 3</b>	11 (<0,1)	12 (0,1)	34 (0,3)	210 (1,9)	2 (<0,1)	3 (<0,1)	8 (0,2)	77 (2,1)
<b>Œdème</b>	34 (0,3)	36 (0,3)	767 (6,7)	1389 (12,6)	18 (0,5)	13 (0,4)	165 (4,4)	400 (10,8)
<b>Dont grade 3</b>	3 (<0,1)	4 (<0,1)	62 (0,5)	182 (1,7)	3 (<0,1)	7 (0,2)	20 (0,5)	72 (2,0)
<b>Lymphadéno- pathie*</b>	567 (5,0)	470 (4,3)	1322 (11,6)	1775 (16,2)	155 (4,1)	97 (2,7)	231 (6,1)	315 (8,5)
<b>Dont grade 3</b>	13 (0,1)	11 (0,1)	37 (0,3)	46 (0,4)	14 (0,4)	8 (0,2)	12 (0,3)	21 (0,6)

Grade 3 : Fièvre :  $\geq 39,0$  -  $\leq 40,0^{\circ}\text{C}$  ; Maux de tête : importants, toute utilisation d'un analgésique sur ordonnance ou empêchant l'activité quotidienne ; Fatigue, Douleurs musculaire et articulaire : important ; activité quotidienne empêchée ; Nausées/vomissements : activité quotidienne empêchée, nécessité d'une hydratation intraveineuse en ambulatoire ; Frissons : empêchement de l'activité quotidienne et nécessité d'une intervention médicale ; Œdème :  $>100\text{mm}/>10\text{cm}$  ; Lymphadénopathie : utilisation d'un analgésique sur ordonnance nécessaire, ou activité quotidienne empêchée  
Grade 4 : Fièvre :  $>40,0^{\circ}\text{C}$  ; Maux de tête : nécessité d'une visite aux urgences ou d'une hospitalisation ; Fatigue, Douleurs musculaire et articulaire : visite aux urgences ou hospitalisation nécessaire ; Nausées/vomissements : nécessité d'une visite aux urgences ou d'une hospitalisation pour choc hypotensif ; Œdème : nécrose/dermatite exfoliatrice ; Lymphadénopathie : visite aux urgences ou hospitalisation nécessaire



**Tableau 10 : Résumé des effets indésirables sollicités systémiques dans les 7 jours suivant la première injection et la seconde injection selon la tranche d'âge**

	– Cohorte 1 (18-64 ans)				– Cohorte 2 (65 ans et plus)			
Produit	– Placebo		– Vaccin		– Placebo		– Vaccin	
	– N (%)		– N (%)		– N (%)		– N (%)	
Dose	1ère injection n=11407 (%)	2ème injection n=10317 (%)	1ère injection n=11406 (%)	2ème injection n=10356 (%)	1ère injection n=3748 (%)	2ème injection n=3549 (%)	1ère injection n=3762 (%)	2ème injection n=3587 (%)
<b>Total</b>	5065 (44,4)	4192 (38,4)	6503 (57,0)	8999 (81,9)	1334 (35,6)	1131 (31,0)	1817 (48,3)	2653 (71,9)
<b>Dont grade 3</b>	248 (2,2)	223 (2,0)	363 (3,2)	1928 (17,6)	60 (1,6)	59 (1,6)	84 (2,2)	397 (10,8)
<b>Dont grade 4</b>	4 (<0,1)	2 (<0,1)	5 (<0,1)	12 (0,1)	2 (<0,1)	1 (<0,1)	0	2 (<0,1)
<b>Fièvre</b>	37 (0,3)	39 (0,4)	105 (0,9)	1111 (10,1)	7 (0,2)	4 (0,1)	10 (0,3)	370 (10,0)
<b>Dont grade 3</b>	1 (<0,1)	2 (<0,1)	10 (<0,1)	184 (1,7)	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)	18 (0,5)
<b>Dont grade 4</b>	4 (<0,1)	2 (<0,1)	4 (<0,1)	12 (0,1)	2 (<0,1)	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
<b>Maux de tête</b>	3304 (29,0)	2760 (25,3)	4030 (35,3)	6898 (62,8)	723 (19,3)	650 (17,8)	921 (24,5)	1704 (46,2)
<b>Dont grade 3</b>	162 (1,4)	129 (1,2)	219 (1,9)	553 (5,0)	34 (0,9)	33 (0,9)	52 (1,4)	106 (2,9)
<b>Douleur musculaire</b>	1628 (14,3)	1411 (12,9)	2699 (23,7)	6769 (61,6)	443 (11,8)	398 (10,9)	742 (19,7)	1739 (47,1)
<b>Dont grade 3</b>	38 (0,3)	42 (0,4)	73 (0,6)	1113 (10,1)	9 (0,2)	10 (0,3)	17 (0,5)	205 (5,6)
<b>Fatigue</b>	3282 (28,8)	2687 (24,6)	4384 (38,4)	7430 (67,6)	851 (22,7)	716 (19,6)	1251 (33,3)	2152 (58,3)
<b>Dont grade 3</b>	83 (0,7)	86 (0,8)	120 (1,1)	1174 (10,7)	22 (0,6)	20 (0,5)	30 (0,8)	254 (6,9)
<b>Dont grade 4</b>	0	0	1 (<0,1)	0	0	0	0	0
<b>Frissons</b>	730 (6,4)	658 (6,0)	1051 (9,2)	5341 (48,6)	148 (4,0)	151 (4,1)	202 (5,4)	1141 (30,9)
<b>Dont grade 3</b>	8 (<0,1)	15 (0,1)	17 (0,1)	164 (1,5)	6 (0,2)	2 (<0,1)	7 (0,2)	27 (0,7)
<b>Douleur articulaire</b>	1327 (11,6)	1172 (10,7)	1893 (16,6)	4993 (45,5)	456 (12,2)	397 (10,9)	618 (16,4)	1291 (35,0)
<b>Dont grade 3</b>	29 (0,3)	37 (0,3)	47 (0,4)	647 (5,9)	8 (0,2)	7 (0,2)	13 (0,3)	123 (3,3)
<b>Dont grade 4</b>	0	0	1 (<0,1)	0	0	0	0	0



	– Cohorte 1 (18-64 ans)				– Cohorte 2 (65 ans et plus)			
<b>Nausées/vomissements</b>	908 (8,0)	801 (7,3)	1068 (9,4)	2348 (21,4)	166 (4,4)	133 (3,6)	31 (0,8)	437 (11,8)
<b>Dont grade 3</b>	8 (<0,1)	8 (<0,1)	6 (<0,1)	10 (<0,1)	4 (0,1)	3 (<0,1)	4 (0,1)	10 (0,3)
<b>Dont grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	1 (<0,1)

Grade 3 : Fièvre :  $\geq 39.0$  -  $\leq 40.0^{\circ}\text{C}$  ; Maux de tête : importants, toute utilisation d'un analgésique sur ordonnance ou empêchant l'activité quotidienne ; Fatigue, Douleurs musculaire et articulaire : important ; activité quotidienne empêchée ; Nausées/vomissements : activité quotidienne empêchée, nécessité d'une hydratation intraveineuse en ambulatoire ; Frissons : empêchement de l'activité quotidienne et nécessité d'une intervention médicale ; Œdème :  $>100\text{mm}/>10\text{cm}$  ; Lymphadénopathie : utilisation d'un analgésique sur ordonnance nécessaire, ou activité quotidienne empêchée

Grade 4 : Fièvre :  $>40.0^{\circ}\text{C}$  ; Maux de tête : nécessité d'une visite aux urgences ou d'une hospitalisation ; Fatigue, Douleurs musculaire et articulaire : visite aux urgences ou hospitalisation nécessaire ; Nausées/vomissements : nécessité d'une visite aux urgences ou d'une hospitalisation pour choc hypotensif ; Œdème : nécrose/dermatite exfoliatrice ; Lymphadénopathie : visite aux urgences ou hospitalisation nécessaire

### 3.3.3.3. EI non sollicités observés au cours des 28 jours après chaque injection

L'incidence des EI survenant au cours des 28 jours suivant l'injection (cut-off du 25 novembre) a été généralement comparable entre les deux groupes (23,9 % versus 21,6 %), y compris celle des EI sévères (1,5 % versus 1,3 %), des EI graves (0,6 % versus 0,6 %) et des arrêts de traitement en raison de la survenue d'un EI (0,3 % versus 0,5 %). Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (3,1 % versus 3,0 %) et la fatigue (2,4 % versus 2,2 %). Cinq décès sont survenus au cours des 28 jours suivant l'injection (2 dans le groupe vaccin et 3 dans le groupe placebo). Le détail de ces décès seront présentés dans la partie « Les décès ».

En ce qui concerne les différentes tranches d'âge, l'incidence globale des EI au cours des 28 jours suivant chaque injection, a été proche entre les sujets les plus jeunes (18 à 64 ans) et les sujets les plus âgés ( $\geq 65$  ans) qui ont reçu le vaccin. On observe cependant une fréquence moins importante des EI graves (0,4% versus 1,0%), des EI menant à une consultation médicale (8,7% versus 10,1%) et des EI sévères (1,4% versus 2,1%) pour la population 18-64 ans par rapport à la population âgées de 65 ans et plus. Concernant les EI reliés à l'injection du produit de l'étude selon l'investigateur, de manière générale, il y a peu de différence entre le groupe vaccin et le groupe placebo. Les résultats concernant les EI non sollicités selon la tranche d'âge sont présentés dans le tableau 11.

## Événement indésirables non sollicités reliés, selon l'investigateur, à l'administration du vaccin (cut-off 11 novembre)

1127 participants (soit 7,4% des participants ayant reçu le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) ont présenté au total 1 421 des événements indésirables reliés au traitement selon l'investigateur ; la plupart étaient plus fréquents dans le groupe mRNA-1273 ; Les maux de tête (n=191, 1,3%), la fatigue (n=198, 1,3%), la douleur au site d'injection (n=111, 0,7%) ont été les événements les plus fréquents. Les EI non sollicités reliés à l'administration du produit injecté ont été semblables selon les différentes tranches d'âge (18-64 ans et 65 ans et plus).

**Tableau 11 : Résumé des EI non sollicités observés jusqu'à 28 jours après chaque injection dans par tranche d'âge (cut-off du 25 novembre)**

Produit	Cohorte 1 (18-64 ans)		Cohorte 2 (65 ans et plus)	
	Placebo (N=11415) n (%)	Vaccin (N=11414) n (%)	Placebo (N=3750) n (%)	Vaccin (N=3770) n (%)
<b>EI non sollicités</b>				
– Tous	2463 (21,6)	2674 (23,4)	814 (21,7)	958 (25,4)
– Graves	46 (0,4)	54 (0,5)	43 (1,1)	39 (1,0)
– Fatals	1 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)	1 (<0,1)
– MAAE <sup>*1***</sup>	1051 (9,2)	991 (8,7)	414 (11,0)	381 (10,1)
– Menant à l'arrêt de la vaccination	62 (0,5)	37 (0,3)	18 (0,5)	13 (0,3)
– Menant à la sortie d'étude	0	1 (<0,1)	2 (<0,1)	1 (<0,1)
– Sévères	132 (1,2)	156 (1,4)	70 (1,9)	78 (2,1)
<b>EI non sollicités reliés** à l'administration du produit injecté ou en lien avec le vaccin à l'étude</b>				
– Tous	526 (4,6)	938 (8,2)	160 (4,3)	304 (8,1)
– Graves	3 (<0,1)	4 (<0,1)	1 (<0,1)	2 (<0,1)
– Fatals	0	0	0	0
– MAAE	68 (0,6)	110 (1,0)	15 (0,4)	30 (0,8)
– Menant à l'arrêt de la vaccination	10 (<0,1)	14 (0,1)	5 (0,1)	4 (0,1)
– Menant à la sortie d'étude	0	0	0	0
– Sévères	19 (0,2)	49 (0,4)	22 (0,6)	31 (0,4)

\* MAAE : Medically-Attended Adverse Events : effet indésirable conduisant à une visite imprévue chez un professionnel de santé

\*\* Ces EI ont été considérés comme reliés à l'administration du produit injecté par l'investigateur

**Tableau 12 : EI non sollicités observés jusqu'à 28 jours après chaque injection par tranche d'âge et dont l'incidence est supérieure à 1% (cut-off du 11 novembre)**

Produit	Cohorte 1 (18-64ans)		Cohorte 2 (65 ans et +)	
	Placebo (N=11 415) n (%)	Vaccin (N=11 414) n (%)	Placebo (N=3 750) n (%)	Vaccin (N=3 520) n (%)
Nombre de participants ayant reporté un EI non sollicité	2215 (19,4)	2453 (21,5)	734 (19,6)	872 (23,1)
Nombre d'EI non sollicités	4051	4554	1297	1603
Infection / infestation	481 (4,2)	406 (3,6)	140 (3,7)	115 (3,1)
Troubles du système nerveux	439 (3,8)	489 (4,3)	113 (3,0)	135 (3,6)
➔ Maux de tête	335 (2,9)	346 (3,0)	74 (2,0)	89 (2,4)
Troubles vasculaires	(<1,0)	(<1,0)	51 (1,4)	52 (1,4)
➔ Hypertension	(<1,0)	(<1,0)	36 (1,0)	34 (0,9)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	416 (3,6)	378 (3,3)	106 (2,8)	102 (2,7)
➔ Toux	127 (1,1)	124 (1,1)	(<1,0)	(<1,0)
➔ Douleur oro-pharyngée	158 (1,4)	112 (1,0)	(<1,0)	(<1,0)
Troubles gastro-intestinaux	288 (2,5)	314 (2,8)	99 (2,6)	112 (3,0)
➔ Diarrhée	104 (0,9)	138 (1,2)	43 (1,1)	40 (1,1)
Troubles cutanés et sous-cutanés	109 (1,0)	150 (1,3)	49 (1,3)	63 (1,7)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	378 (3,3)	422 (3,7)	143 (3,8)	164 (4,4)
➔ Myalgie	108 (0,9)	131 (1,1)	30 (0,8)	41 (1,1)
➔ Arthralgie	111 (1,0)	123 (1,1)	41 (1,1)	51 (1,4)
➔ Douleur du dos	63 (0,6)	52 (0,5)	(<1,0)	(<1,0)
Troubles généraux et troubles du site d'injection	432 (3,8)	680 (6,0)	128 (3,4)	214 (5,7)
➔ Fatigue	249 (2,2)	252 (2,2)	58 (1,5)	92 (2,4)
➔ Douleur au point d'injection	36 (0,3)	119 (1,0)	(<1,0)	(<1,0)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	180 (1,6)	153 (1,3)	82 (2,2)	85 (2,3)

1127 participants (soit 7,4% des participants ayant reçu le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified)) ont présenté au total 1 421 des évènements indésirables liés au traitement selon l'investigateur ; la plupart étaient plus fréquents dans le groupe vaccin; Les maux de tête (n=191, 1,3%), la fatigue (n=198, 1,3%), la douleur au site d'injection (n=111, 0,7%) ont été les

événements les plus fréquents. Les EI non sollicités reliés à l'administration du produit injecté ont été semblables selon les différentes tranches d'âge (18-64 ans et 65ans et plus).

Le détail des EI reliés à la vaccination rapportés pour la population totale entre la 1<sup>ère</sup> dose jusqu'à 28 jours après la 2<sup>nde</sup> dose et survenus chez plus de 0,1% des sujets est décrit dans le tableau13.

**Tableau 13 : Nature des EI reliés à la vaccination observés 28 jours après chaque injection par au moins 0,1% des sujets vaccinés vs placebo (N=30 350) (11 novembre)**

	Placebo (N=15 165) N (%)	Vaccin (N=15 184) N (%)
Nombre de participants ayant reportés un EI non sollicité chez plus de 0,1% des participants	609 (4,0)	1127 (7,4)
Nombre d'EI non sollicités chez plus de 0,1% des participants	975	1844
Troubles du système sanguin et lymphatique	38 (0,3)	73 (0,5)
→ Lymphadénopathie	35 (0,2)	66 (0,4)
Trouble du système nerveux	160 (1,1)	258 (1,7)
→ Maux de tête	122 (0,8)	191 (1,3)
→ Vertige	12 (<0,1)	23 (0,2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	36 (0,2)	47 (0,3)
Troubles gastro-intestinaux	67 (0,4)	74 (0,5)
→ Diarrhée	24 (0,2)	36 (0,2)
→ Nausée	32 (0,2)	26 (0,2)
Troubles cutanés et sous-cutanés	29 (0,2)	66 (0,4)
Troubles musculosquelettiques et du tissus conjonctif	129 (0,9)	193 (1,3)
→ Myalgie	57 (0,4)	95 (0,6)
→ Arthralgie	75 (0,5)	80 (0,5)
Troubles généraux et troubles liés au site d'injection	277 (1,8)	579 (3,8)
→ Fatigue	159 (1,0)	198 (1,3)
→ Douleur au site d'injection	34 (0,2)	111 (0,7)
→ Erythème au point d'injection	12 (<0,1)	89 (0,6)
→ Gonflement au point d'injection	12 (<0,1)	60 (0,4)
→ Prurit au point d'injection	11 (<0,1)	53 (0,3)
→ Frissons	13 (<0,1)	39 (0,3)
→ Induration au site d'injection	7 (<0,1)	30 (0,2)
→ Fièvre	8 (<0,1)	29 (0,2)
→ Rash au point d'injection	1 (<0,1)	25 (0,2)

## Les évènements indésirables non sollicités sévères

Au cut-off du 25 novembre, l'incidence des évènements indésirables sévères<sup>17</sup> survenant au cours des 28 jours suivant l'injection a été faible et comparable entre les deux groupes placebo et mRNA-1273, respectivement de 1,3 % et 1,5%. Les EI sévères les plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo ont été : les céphalées (20 cas versus 12 cas), les myalgies (10 cas versus 2 cas), les arthralgies (8 cas versus 2 cas), la fatigue (12 cas versus 6 cas) et l'érythème au site d'injection (11 cas versus 0 cas). Le détail des EI sévères survenus chez au moins 5 participants dans les 28 jours post-vaccination est présenté ci-dessous.

**Tableau 14 : Nature des EI sévères observés chez au moins 5 participants rapportés 28 jours après chaque injection (N=30 351) (25 novembre)**

	Placebo (N=15 166) N (%)	Vaccin (N=15 185) N (%)
Effectif de participants rapportant un Els	202 (1,3)	234 (1,5)
Nombre total d'Els	242	291
Trouble du système nerveux :	21 (0,1)	30 (0,2)
➔ Maux de tête	12 (< 0,1)	20 (0,1)
Troubles cardiaques :	13 (< 0,1)	13 (< 0,1)
➔ Bradycardie	5 (< 0,1)	4 (< 0,1)
➔ Fibrillation atriale	3 (<0,1)	4 (<0,1)
Trouble vasculaire	43 (0,3)	30 (0,2)
➔ Hypertension	32 (0,2)	23 (0,2)
Trouble musculaires et articulaires	24 (0,2)	23 (0,2)
➔ Myalgie	2 (< 0,1)	10 (< 0,1)
➔ Arthralgie	2 (< 0,1)	8 (< 0,1)
➔ Douleurs au dos	7 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Troubles généraux et troubles liés à l'administration du produit	13 (< 0,1)	49 (0,3)
➔ Fatigue	6 (< 0,1)	12 (< 0,1)
➔ Erythème au point d'injection	0	11 (< 0,1)
➔ Douleur au point d'injection	1 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Investigation	13 (< 0,1)	23 (0,2)
➔ Augmentation de la pression sanguine	6 (< 0,1)	11 (< 0,1)
➔ Diminution de la pression sanguine	7 (< 0,1)	7 (< 0,1)

<sup>17</sup> Les évènements indésirables (EI) sévères sont définis comme des EI empêchant l'activité quotidienne du sujet et nécessitant une intervention thérapeutique intensive.

### 3.3.3.4. Les évènements indésirables graves<sup>18</sup> (EIG)

Au cut-off du 25 novembre, l'incidence des évènements indésirables graves était comparable entre les deux groupes, soit 147 EIG (1,0%) dans le groupe vaccin et 153 (1,0%) dans le groupe placebo. Les EIG les plus fréquents dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo étaient l'infarctus du myocarde (5 cas dans le groupe vaccin et 3 dans le groupe placebo), la cholécystite (3 cas dans le groupe vaccin et 0 dans le groupe placebo) et la néphrolithiase (3 cas dans le groupe vaccin et 0 dans le groupe placebo).

Par ailleurs, 7 EIG dans le groupe vaccin et 5 dans le groupe placebo ont été considérés comme reliés à l'injection par l'investigateur. Pour le groupe vaccin, ces EIG étaient : des nausées et vomissements incoercibles (survenu 1 jour après l'injection et résolu), deux cas d'œdème de la face (survenu 1 et 2 jours respectivement après l'injection et résolus), un cas de polyarthrite rhumatoïde (survenu 14 jours après l'injection et non résolu), un cas de dyspnée et œdème périphérique (survenu 8 jours après l'injection et résolu), un cas de dysautonomie (survenu 24 jours après l'injection et non résolu) et, enfin, un cas de lymphome lymphocytaire (survenu 31 jours après l'injection et non résolu).

Selon Moderna, les EIG reliés à l'administration du vaccin étaient le cas de nausées/vomissements persistants, les 2 cas d'œdème facial (sans plus de précision) et le cas de polyarthrite rhumatoïde. L'incidence de chaque EIG a été inférieure à 0,1 %, y compris les cas de Covid-19 graves qui ont été l'EIG le plus fréquemment rapporté (1 cas dans le groupe vaccin versus 15 cas dans le groupe placebo).

*NB : dans le groupe vaccin, certains EIG du cut-off du 11 novembre 2020 ne sont pas répertoriés au cut-off du 25 novembre 2020 (le nombre de néphrolithiase passe de 4 à 3 cas, le nombre de maladie des artères coronaires passe de 4 à 3 cas, le nombre de thyroïdectomie passe de 2 à 1 seul cas et le nombre de cas de protrusion du disque intervertébral passe d'un cas à zéro). Cette différence n'est pas expliquée.*

## Les décès

Au 3 décembre 2020, 13 décès sont survenus au total (6 dans le groupe vaccin et 7 dans le groupe placebo), dont 1 décès lié à la Covid-19 dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement par l'investigateur. Dans le groupe vaccin, les causes de décès ont été un arrêt cardio-respiratoire, un suicide, un infarctus du myocarde, un traumatisme crânien, un décès suite à une hospitalisation pour une maladie de Crohn avec un syndrome de grêle court et une thrombocytopénie et enfin une insuffisance rénale aiguë due à une néphrolithiase obstructive qui a entraîné la défaillance de plusieurs organes. Dans un dernier cas, la cause de décès est incertaine. Dans le groupe placebo, les causes de décès ont été un arrêt cardiorespiratoire, deux infarctus du myocarde, un décès lié à la Covid-19, une perforation intestinale, un syndrome de réponse inflammatoire systémique dans un contexte de malignité connue et un décès de raison inconnue.

---

<sup>18</sup> Considéré comme grave : une hospitalisation ou une prolongation de l'hospitalisation du patient ; une incapacité ou une invalidité permanente du patient ; la mise en jeu du pronostic vital du patient ; une anomalie congénitale pour la descendance du patient ; évènement médicalement important ; ou le décès du patient

### 3.3.3.5. EI considérés comme d'intérêt particulier par la HAS (cut-off du 25 novembre)

Au cut-off du 25 novembre, parmi les EI non sollicités rapportés dans les 28 jours après injection, une lymphadénopathie a été rapportée chez 173 sujets (1,1 %) dans le groupe vaccin contre 95 sujets (0,63 %) dans le groupe placebo. Une lymphadénopathie a été observée. Dans les 7 jours suivants chaque injection, une lymphadénopathie a été observée chez 21,4 % des sujets de moins de 65 ans et chez 12,4 % des sujets de 65 ans et plus dans le groupe vaccin, contre respectivement 7,5 % et 5,8 % dans le groupe placebo.

Parmi les autres EI d'intérêt particulier, des EI d'hypersensibilité ont été reportés chez 1,5 % des participants dans le groupe vaccin versus 1,1% dans le groupe placebo mais sans réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité sévère en relation avec l'administration du vaccin. Un cas de réaction anaphylactique a été rapporté dans chacun des groupes : un cas dans le groupe placebo à 10 jours après la 1<sup>ère</sup> injection et un cas dans le groupe vaccin à 63 jours après la 2<sup>nd</sup> injection (qui dès lors selon nous ne peut être rapporté au vaccin). Un tableau rapportant l'ensemble des EI d'hypersensibilité est disponible en annexe 3. Pour rappel, les personnes à risque d'allergie<sup>19</sup> étaient exclues de l'étude de phase III.

Enfin, trois cas de paralysie faciale (*Bell's palsy* en anglais) sont survenus dans le groupe vaccin à J22, J28 et J32 après la 2<sup>ème</sup> injection et un cas à J17 après la 1<sup>ère</sup> injection dans le groupe placebo. 52 des trois cas ont été résolutifs à la date du cut-off ainsi que le cas survenu dans le groupe placebo). Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin.

### 3.3.3.6. Les grossesses

Les détails relatifs aux grossesses chez les participantes ont été recueillis à partir du premier jour d'administration jusqu'à la fin des études. Les données faisant état des grossesses anormales (par exemple, avortement spontané, mort fœtale, enfant mort-né, anomalies congénitales, grossesse ectopique) considérées comme des EIG.

Les participantes en âge de procréer étaient soumises à un test de grossesse avant chaque vaccination, un test positif entraînant l'exclusion de l'étude ou l'arrêt de la vaccination. Les résultats de toutes les grossesses déclarées qui ont débuté après la vaccination, ou avant la vaccination sans avoir été détectées par les tests de dépistage ont été recueillis. Treize grossesses ont été signalées jusqu'au 2 décembre 2020 (6 dans le groupe vaccin, 7 dans le groupe placebo). La vaccination de l'étude a eu lieu avant la dernière période menstruelle (PMT) chez 5 participantes (2 dans le groupe vaccin, 3 dans le groupe placebo), dans les 30 jours après une PMT chez 5 participantes (2 dans le groupe vaccin, 3 dans le groupe placebo), >30 jours après une PMT chez 2 participantes (1 dans le groupe vaccin, 1 dans le groupe placebo), et date de la PMT inconnue chez 1 participant (1 dans le groupe vaccin, 0 dans le groupe placebo). Les EI non sollicités liés à la grossesse ont compris un cas d'avortement spontané et un cas d'interruption volontaire de grossesse, tous deux dans le groupe placebo. Une participante du groupe placebo a été perdue de vue. Les résultats concernant le devenir des grossesses sont inconnus à l'heure actuelle.

---

<sup>19</sup> Antécédents d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres effets indésirables importants nécessitant une intervention médicale après la réception d'un vaccin



### 3.3.4. Données complémentaires sur la tolérance

#### 3.3.4.1. RCP

Selon le paragraphe 4.8 du RCP (2), la sécurité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) a été évaluée chez les personnes ayant participé à l'essai clinique de phase 3 randomisée, en simple aveugle et versus placebo incluant 30 351 participants âgés de 18 ans et plus et ayant au moins reçu une dose du vaccin contre la Covid-19 ou du placebo. La moyenne d'âge des participants était de 52 ans au moment de la vaccination, 75,2% des participants avaient entre 18 et 64 ans et 24,8% des participants avaient plus de 65 ans. Les événements indésirables les plus fréquemment reportés étaient : la douleur au niveau du site d'injection (92%), la fatigue (70%), les céphalées (64,7%), les douleurs musculaires (61,5%), les douleurs articulaires (46,4%), les frissons (45,4%), les nausées et vomissements (23%), les lymphadénopathies (19,8%), la fièvre (15,5%), les œdèmes (14,7%) et les rougeurs au niveau du site d'injection (10%). Les événements étaient généralement d'intensité légère ou modérée et étaient résolutifs les quelques jours suivants la vaccination. La fréquence était légèrement corrélée avec l'âge.

Globalement, l'incidence de certains événements était plus élevée chez les moins de 65 ans que chez les plus de 65 ans (lymphadénopathie, fatigue, céphalée, douleurs musculaires et articulaires, frissons et fièvre). Les réactions locales et systémiques étaient plus fréquemment rapportées après la seconde dose que la première.

Les événements indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ( $\geq 1/10$ )
- Fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ )
- Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ )
- Rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )
- Très rare ( $< 1/10\ 000$ )
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

**Tableau 15. Tableau récapitulatif des événements indésirables observés dans l'étude clinique de phase III**

	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections hématologique et du système lymphatique</b>	Lymphadénopathies				
<b>Affections du système immunitaire</b>					Anaphylaxie Hypersensibilité
<b>Affections du système nerveux</b>	Céphalées			Paralysie faciale aiguë	
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées Vomissements				
<b>Affections cutanées</b>		Rougeurs			



	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
<b>Affections musculosquelettiques</b>	Douleurs musculaires Douleurs articulaires				
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Douleurs au site d'injection Fatigues Frissons Fièvres Œdèmes au site d'injection	Erythèmes au site d'injection Urticaires au site d'injection Rougeurs au site d'injection	Prurits au site d'injection	Gonflement facial	

### 3.3.4.2. Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;

dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

Obligation spécifique relative aux mesures post-autorisation concernant l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle :

Afin de confirmer l'efficacité et la sécurité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre le rapport final de l'étude pour l'étude clinique randomisée, contrôlée par placebo et en aveugle pour l'observateur mRNA-1273-P301.

## Conclusions sur la tolérance

**Au vu de l'ensemble des données de phase III, le profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) semble globalement satisfaisant avec une durée médiane de suivi de 2 mois.** Toutefois, les événements indésirables non sollicités ont été recueillis uniquement sur une durée de 28 jours après chaque injection.

Des EI de réactogénicité ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo au cours des 7 jours post-injection du vaccin. Globalement, ces EI survenant après l'injection ont été d'intensité légère à modérée et sont survenus dans les 2 premiers jours après l'injection (avec une durée médiane de persistance de 1 à 3 jour(s)). De manière générale, les participants âgés de 18 à 64 ans ont présenté plus d'évènements indésirables liés à la réactogénicité que les participants âgés de 65 ans et plus.

L'incidence des EI non sollicités survenus au cours des 28 jours suivant l'injection a été généralement comparable entre les deux groupes (23,9 % versus 21,6 %) au cut-off du 25 novembre. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été les céphalées (3,1 % versus 3,0 %) et la fatigue (2,4 % versus 2,2 %). L'incidence des événements indésirables sévères survenus au cours des 28 jours suivant l'injection a été faible et comparable entre les deux groupes (placebo et mRNA-1273), respectivement de 1,3 % et 1,5%. L'incidence des évènements indésirables graves était comparable entre les deux groupes, soit 147 (1,0%) EIG dans le groupe vaccin et 153 (1,0%) dans le groupe placebo. On retrouve notamment plus fréquemment dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo l'infarctus du myocarde (5 cas dans le groupe vaccin et 3 dans le groupe placebo), la cholécystite (3 cas dans le groupe vaccin et 0 dans le groupe placebo) et la néphrolithiase (3 cas dans le groupe vaccin et 0 dans le groupe placebo).

L'incidence de chaque EIG a été inférieure à 0,1 %. 7 EIG dans le groupe vaccin et 5 dans le groupe placebo ont été considérés comme liés à l'administration du produit par l'investigateur. Les EIG reliés à l'administration du vaccin étaient un cas de nausées/vomissements persistants, 2 œdèmes de la face résolutifs, un cas d'arthrite rhumatoïde non résolu, un cas de dyspnée avec œdème périphérique résolu, un cas de dysautonomie non résolu et, enfin, un cas de lymphome lymphocytaire non résolu.

Au 3 décembre 2020, 13 décès sont survenus (6 dans le groupe vaccin et 7 dans le groupe placebo)<sup>20</sup>, dont 1 décès lié à la Covid-19 dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été considéré comme étant lié au traitement par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier, 233 (1,5%) participants ont reporté un EI d'hypersensibilité contre 166 (1,1%) dans le groupe placebo. Trois cas de paralysie faciale sont survenus dans le groupe vaccin (dont deux ont été résolutifs à la date du cut-off) et un cas résolutif dans le groupe placebo. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin.

L'étude de la tolérance dans la phase I et la phase II montrait des résultats en termes de réactogénicité en cohérence avec ceux de la phase III. Aucun EIG et aucun décès ne sont survenus dans les groupes vaccin 100µg.

<sup>20</sup> groupe Moderna : 6/15 185 ; groupe placebo : 7/15 166.

## 4. Données manquantes

### En général :

- absence de données disponibles sur l'interchangeabilité de ce vaccin avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter la séquence vaccinale de vaccination ;
- absence de données sur la co-administration du vaccin avec un autre vaccin (vaccin contre la grippe par exemple).
- absence de données comparatives avec le vaccin Pfizer/BioNtech

### Concernant l'immunogénicité :

- absence de données d'immunogénicité de l'essai de phase III et durée de l'immunogénicité à plus long terme ;
- absence de données d'immunogénicité chez les femmes enceintes, les enfants et en fonction des différentes comorbidités.

### Concernant l'efficacité vaccinale :

- absence de données détaillées descriptives sur les comorbidités associées et d'analyse du critère principal par type de comorbidité ;
- données limitées dans les analyses en sous-groupes qui ne permettant pas de conclure avec précision sur l'efficacité vaccinale dans la population des personnes âgées de >75 ans et en fonction des différentes comorbidités ;
- absence de données d'efficacité à plus long terme ;
- absence de données interprétables d'efficacité sur l'infection asymptomatique, le portage et la transmission du virus, notamment après deux doses ;
- absence de données sur l'efficacité vaccinale chez les femmes enceintes, les personnes de moins de 18 ans et les immunodéprimés.
- chez des sujets en phase d'incubation ou après exposition.

### Concernant la tolérance :

- absence de données de tolérance à plus long terme ;
- absence de données concernant les EI non sollicités après 28 jours post-seconde injection ;
- absence de données de tolérance spécifiquement chez les sujets présentant une obésité morbide (IMC>40kg/m<sup>2</sup>) ou présentant une(des) comorbidité(s), en particulier chez les sujets immunodéprimés ;

## 5. Etudes et développement en cours

### – A Study to Evaluate Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older to Prevent Covid-19:

La durée courte de suivi concernant la sécurité (2 mois) et l'efficacité (9 semaines) constitue une limite aux résultats disponibles. Une durée de suivi de 2 ans est planifiée pour permettre un recueil plus exhaustif des données.

Le 23 décembre 2020, le laboratoire a publié un 6<sup>e</sup> amendement du protocole de la phase III. L'objectif de cette modification était d'informer tous les participants à l'étude de la disponibilité et des critères d'éligibilité aux vaccin Covid-19 mis à disposition dans le cadre d'une autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) et de proposer un vaccin aux participants ayant initialement reçu un placebo dans l'étude de phase III. Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase III devra être poursuivi, a minima dans le bras vacciné, afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase III, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de gestion des risques (PGR).

### – A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity, and Effectiveness of mRNA-1273 Vaccine in Adolescents 12 to <18 Years Old to Prevent Covid-19 (TeenCove):

Cette étude randomisée et contrôlée de phase II/III évaluera la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de deux vaccins à ARNm-1273 administrés à 28 jours d'intervalle. Elle prévoit d'enrôler 3 000 adolescents participants aux États-Unis d'Amérique, âgés de 12 à moins de 18 ans. Chaque participant recevra un placebo ou une dose de 100 µg lors des deux vaccinations (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04649151>).

### – Etude de pharmacovigilance:

Le laboratoire Moderna annonce qu'une pharmacovigilance de routine est menée pour le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). Un système de surveillance et de notification a été mis en place pour permettre un recueil, une évaluation et une base de données des événements indésirables survenus. Les données seront mises à jour régulièrement avec les rapports de la FDA, du système Eudravigilance de l'EMA et avec une revue hebdomadaire de la littérature mondiale. Une surveillance accrue pour les femmes enceintes sera mise en place. Les femmes enceintes seront suivies jusqu'à la fin de la grossesse et les nourrissons nés seront suivis jusqu'à 1 an. La période d'étude sera de 3 ans aux États-Unis.

## 6. Recommandations internationales

A ce jour, deux pays ont donné un avis favorable à l'utilisation du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified): les Etats-Unis (le 18/12/2020) (11-13) et le Canada (le 23/12/2020) (14, 15).

Le 30 novembre 2020, suite à l'analyse intermédiaire positive de l'essai clinique de phase III aux États-Unis, Moderna a déposé une demande d'autorisation d'urgence (EUA) pour le vaccin auprès de la FDA, qui a délivré une autorisation d'utilisation en urgence le 18/12/2020. La FDA peut délivrer une EUA lorsque certains critères sont remplis, parmi lesquels l'absence d'autres options appropriées, approuvées et disponibles. De plus, la décision de la FDA repose sur l'ensemble des dernières données disponibles (21 novembre 2020) montrant que le produit peut être efficace pour prévenir la Covid-19 pendant la pandémie de Covid-19 et que les bienfaits connus et potentiels du produit l'emportent sur les risques connus et potentiels du produit.

La place du vaccin de Moderna s'intègre dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 établie par l'*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* qui s'est appuyé sur la méthode d'évaluation des études GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*).

D'après cette évaluation, le niveau de certitude conféré aux bénéfices apportés par le vaccin Covid-19 Moderna était de type 1 (haute certitude) dans la prévention des Covid-19 symptomatiques (16). Les preuves étaient de type 2 (certitude modérée) dans la prévention des hospitalisations associées à Covid-19 et de type 4 (très faible certitude) dans la prévention des infections asymptomatiques par le SRAS-CoV-2 et des décès toutes causes confondues. Les données sur les hospitalisations et les décès associés à la Covid-19 sont limitées pour l'instant ; cependant, un vaccin qui prévient efficacement l'infection symptomatique devrait également prévenir les hospitalisations et les décès associés. En ce qui concerne la certitude des preuves liées aux éventuels préjudices après la vaccination, les preuves étaient de type 2 (certitude modérée) pour l'estimation des effets indésirables graves et de type 1 (grande certitude) pour l'estimation de la réactogénicité. Une synthèse de ces résultats est présentée en annexe 4 (17).

Le 23 décembre 2020, Santé Canada a autorisé l'utilisation du vaccin à base du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) du laboratoire Moderna en vertu de l'arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de médicaments à utiliser relativement à la Covid-19.

Par ailleurs, des accords commerciaux ont été établis entre certains pays et le laboratoire, notamment la Corée du Sud, sans qu'une autorisation n'ait été encore accordée.

**Tableau 16 : Recommandations internationales**

Pays	Date d'AMM	Cadre réglementaire	Périmètres de la recommandation	Prise en charge
Etats-Unis	18 décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indications : Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus</li> <li>• Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> <li>• Cadre réglementaire (11) : Autorisation d'utilisation en urgence (12)</li> </ul>	<p>Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est recommandé chez les sujets âgés de plus de 18 ans.</p> <p>Hors recommandations (13) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Personnes âgées entre 16 et 18 ans</li> <li>- Femmes enceintes ou allaitantes</li> </ul>	Oui Gratuit
Canada	23 décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Indications : Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus</li> <li>• Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</li> <li>• Cadre réglementaire (14) Autorisation de mise sur le marché avec conditions : - des rapports mensuels de surveillance de l'innocuité après mise sur le marché, y compris des renseignements sur les effets indésirables graves ou bénins au Canada et à l'étranger ; - toute autre donnée sur l'innocuité et l'efficacité du médicament au long terme, y compris les données finales des essais cliniques en cours ; - d'autres données sur la qualité confirmant que les processus et les contrôles de fabrication produiront de manière uniforme un produit de qualité qui convient à l'utilisation prévue du vaccin</li> </ul>	<p>En respectant la priorisation des populations établies dans le cadre des limites de dose disponible :</p> <p>Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est recommandé chez les sujets âgés de plus de 18 ans.</p> <p>Hors recommandations (15) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enfants de 12 à 15 ans</li> <li>- Immunodéprimées</li> <li>- Femmes enceintes et allaitantes</li> </ul> <p>Dans le cas où la balance bénéfice risque est favorable à la vaccination : le vaccin BNT162b2 de Pfizer est préférable d'utilisation chez les enfants de 12 à 15 ans.</p>	Oui Gratuit
Israël	18 décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cadre réglementaire : Autorisation d'utilisation en urgence accordée par la FDA</li> </ul>		Oui Gratuit

# 7. Recommandations vaccinales

## 7.1. Recommandations actuelles

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il était notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale. Le 27 juillet 2020, la HAS a publié des recommandations préliminaires sur l'anticipation des scénarios possible de vaccination et des personnes à vacciner en priorité qui ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption, le 27 novembre 2020, d'une décision sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner (18). Des précisions ont été apportées dans l'avis publié le 18 décembre 2020, en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020. Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS pour « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction... ».

Le 21 décembre, l'EMA a accordé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle au vaccin Cominarty® du laboratoire BioNTech et Pfizer (19), et la HAS a publié le 24 décembre 2020 une recommandation sur la place du vaccin à ARNm BNT162b2 développé par les firmes BioNTech et Pfizer dans cette stratégie (20). Le début de la campagne de vaccination contre la Covid-19 a donc débuté le 27 décembre 2020. Cette recommandation s'insère donc dans une stratégie vaccinale préalablement définie dont la campagne a commencé avec le vaccin BNT162b2.

## 7.2. Synthèse des caractéristiques des vaccins, de la méthodologie utilisée dans les essais pivots de phase III et des principaux résultats présentés pour les vaccins Pfizer et Moderna

Il n'existe aucune donnée de comparaison entre ces 2 vaccins à l'heure actuelle.

Les vaccins de Pfizer et de Moderna sont deux vaccins à ARNm modifiée afin de limiter les réactions inflammatoires, et enveloppés dans des nanoparticules lipidiques.

Les conditions de stockage et de conservation sont moins contraignantes dans le cas du vaccin de Moderna, du fait de sa conception des nanoparticules lipidiques. Le vaccin de Moderna se présente prêt à l'emploi, alors que le vaccin de Pfizer doit être dilué avant usage

Pour chacun de ces vaccins, un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, versus placebo, est en cours de réalisation et porte sur plusieurs dizaines de milliers de sujets (43 448 sujets pour Pfizer et 30 351 pour Moderna). Les participants à ces essais sont assez jeunes (médiane à un peu plus de 50 ans dans les deux cas) et sont globalement répartis équitablement selon leur sexe.

Du fait des caractéristiques des participants ayant été inclus dans les essais pivots de phase III, le vaccin de Moderna est indiqué à partir de l'âge de 18 ans, le vaccin de Pfizer à partir de 16 ans.



Les comorbidités prises en compte dans ces essais n'ont pas été définies selon les mêmes critères pour les deux vaccins : Pfizer a utilisé l'indice de Charlson et un seuil à 30 kg/m<sup>2</sup> pour l'IMC (définissant l'obésité), alors que Moderna a utilisé une liste de pathologies plus limitée que l'ensemble des pathologies prises en compte dans l'indice de Charlson (par exemple les AVC, les démences, la maladie ulcéreuse, les cancers n'y figurent pas) et un seuil à 40 kg/m<sup>2</sup> pour l'IMC (définissant l'obésité morbide).

Le critère de jugement principal (CJP) est dans les deux cas la survenue de cas de Covid-19 symptomatiques confirmés par PCR, mais la prise en compte des symptômes dans la définition de cas n'est pas superposable dans les deux essais (définition plus spécifique dans l'essai de Moderna). Des différences dans l'analyse peuvent être constatées au niveau du délai utilisé pour comptabiliser les cas (7 jours après la seconde dose pour Pfizer et 14 jours pour Moderna). Une présentation plus détaillée des caractéristiques des deux vaccins est disponible en annexe 5.

Concernant la tolérance, elle a été évaluée de façon similaire 7 jours après chaque injection (journal électronique sur la réactogénicité sur 8 183 participants pour Pfizer et 30 339 participants pour Moderna) et avec un suivi médian de 2 mois sur la tolérance générale (sur 37 706 sujets pour Pfizer et 30 351 pour Moderna). Les événements indésirables rapportés semblent similaires entre les deux vaccins ; les mêmes signaux concernant en particulier les lymphadénopathies et les paralysies faciales sont rapportées.

Au total, on constate des résultats à tendance comparable en matière d'efficacité vaccinale et de tolérance des deux vaccins à ARNm. En l'absence d'étude clinique comparative entre les deux vaccins et au vu des différences constatées sur les caractéristiques des essais de phase 3 respectifs (notamment la définition des cas du CJP) il n'est pas possible de réaliser une différenciation plus fine entre ces deux vaccins. En conséquence, il n'y a pas de raison de privilégier un vaccin plutôt que l'autre dans la stratégie vaccinale ; mise à part la possibilité de vacciner à partir de 16 ans pour le vaccin COMIRNATY ; mais il convient de noter les conditions particulières de conservation moins contraignantes du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) qui, non ouvert, se conserve pendant 7 mois entre -25 °C à -15 °C, pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C, ou pendant 12 heures à une température comprise entre +8 °C et +25 °C ; alors que le vaccin COMIRNATY, non ouvert, se conserve pendant 6 mois entre 90 °C à -60 °C, pendant 5 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 2 heures à une température maximale de +30 °C.

### 7.3. Place spécifique du vaccin Covid-19 Moderna

Dans le contexte de la pandémie actuelle et de la saisine du 15 décembre 2020 par la DGS pour « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat », la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle avec indication « Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causé par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus» (1). L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et la présentation de ses résultats ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, second vaccin utilisant une plateforme à ARNm à obtenir une autorisation d'utilisation chez l'Homme, dans une indication limitée à la population des sujets de 18 ans et plus (à raison de 2 doses de 100µg injectées à 28 jours d'intervalle) ;



- Son immunogénicité humorale (essai de phase I et II) et cellulaire (essai de phase I) : la vaccination par le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) entraîne une augmentation du titre d'Ac anti-protéine Spike (S-2P) et d'Ac neutralisants sur les souches 614D (Wuhan-1) et 614G. Les données d'immunogénicité sont disponibles jusqu'à 90 jours après la seconde injection. Jusqu'à présent, les données montrent la persistance des anticorps neutralisants au moins 2 mois après la seconde dose, même s'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour ;
- Son efficacité à court terme (durée médiane de suivi de 9 semaines) avec une réduction de 94,1% [89,3 ; 96,8] des épisodes de Covid-19 confirmés par PCR, survenus à partir de 14 jours après la seconde dose, dans la population des sujets de 18 ans et plus sans antécédents de Covid-19).
- L'efficacité vaccinale contre les formes sévères de 100 % [NE ; 100%] (30 cas dans le groupe placebo et aucun dans le groupe vaccin). A noter que dans l'analyse intermédiaire du 11 novembre l'EV basée sur le taux d'incidence était de 100% avec une borne inférieure de l'intervalle de confiance à 60,4%.
- Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé :
  - en cas de présence de certaines comorbidités (avec une EV de 90,9% [74,7, 96,7]),
  - chez les participants âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2].
- Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (versus 7 cas dans le groupe placebo)<sup>21</sup> ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.
- L'absence de données dans la tranche d'âge des 12-18 ans et chez les femmes enceintes ;
- A ce stade, les données ne permettent pas de démontrer avec certitude l'efficacité de la vaccination par le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs et sur la mortalité.
- L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les sujets asymptomatiques (prévention des infections asymptomatiques) faisait partie des critères de jugements secondaires selon le protocole, il est regrettable que ces résultats ne soient pas disponibles. Aussi, est-il attendu que le laboratoire fournisse ces données dès que possible. Seule une analyse exploratoire non prévue au protocole, menée à 28 jours (après la première dose) a été fournie par le laboratoire. Cette analyse ne permet pas d'établir l'efficacité du vaccin sur la prévention des formes asymptomatiques de Covid-19, en l'absence de données plus probantes. Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.
- Le profil de tolérance à court terme globalement satisfaisant du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). Les résultats de réactogénicité signent le reflet d'une réponse immunitaire. Les EI de type systémiques ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin et le placebo ainsi les événements indésirables graves et des décès. Aucun décès n'a été considéré lié au vaccin Moderna par l'investigateur. Parmi les EI d'intérêt particulier, 1,5% (233) des participants du groupe vaccin ont reporté un EI d'hypersensibilité *versus* 1,1% (166) dans le groupe placebo. Trois cas de paralysie faciale (dont deux ont été résolutifs à la date du *cut-off*) sont survenus dans le groupe vaccin et un cas résolusif dans le groupe placebo.

<sup>21</sup> groupe Moderna : 0/630 ; groupe placebo : 7/688

Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin. Il n'y avait pas d'autre excès d'EI dans le groupe vaccin.

**La HAS reconnaît une importante efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 par rapport au placebo,** ce bénéfice restant toutefois à confirmer sur les formes sévères bien que les résultats soient encourageants (30 cas dans le groupe placebo versus 0 dans le groupe vaccin), et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité ainsi que sur l'infection asymptomatique et la transmission virale.

Bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez personnes âgées de 75 ans ou plus soient limitées à ce stade par une faible taille de l'échantillon, les résultats rapportés pour la tranche d'âge de plus de 64 ans (bonne tolérance, EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2%]) ne suggèrent pas de différence notable en termes d'efficacité ni de signaux délétères. La HAS considère que le risque de développer des formes graves et de décès de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.

**Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) développé par Moderna peut donc être utilisé dans le cadre de son AMM et dans celui de la stratégie vaccinale préalablement définie par la HAS, y compris chez les personnes très âgées et présentant potentiellement des comorbidités.**

La HAS estime que les médecins pourront proposer la vaccination avec le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) au cas par cas, sur la base de la balance bénéfices/risques individuelle, chez les patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs, au regard de la présence de facteurs de vulnérabilité particuliers et/ou de certaines comorbidités, augmentant le risque chez ces sujets).

Il convient de rappeler que ce vaccin est soumis à prescription médicale (RCP) aussi conformément aux recommandations de la HAS sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination <sup>22</sup>, cette consultation médicale doit être idéalement organisée pour favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte de vaccination.

Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant d'accompagner les médecins dans la conduite de la consultation de vaccination contre la Covid 19 et de présenter les éléments de la décision médicale partagée.(21).

En l'absence de données robustes sur la tolérance et l'efficacité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) au cours de la grossesse, la HAS rappelle conformément au RCP que son utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.

La HAS ne recommande pas l'utilisation de ce vaccin chez les personnes présentant des antécédents d'allergies graves de type anaphylactique, et chez les personnes ayant des antécédents connus de réaction allergique grave à l'un des composants du vaccin de Moderna. Il est recommandé de surveiller étroitement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin

---

<sup>22</sup> [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie\\_de\\_vaccination\\_contre\\_le\\_sars-cov-2\\_-\\_recommandations\\_intermediaires\\_sur\\_les\\_modalites\\_de\\_mise\\_en\\_oeuvre\\_de\\_la\\_vac.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_-_recommandations_intermediaires_sur_les_modalites_de_mise_en_oeuvre_de_la_vac.pdf)

La HAS estime, à ce stade, qu'il n'y a pas lieu de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une Covid-19. Toutefois, dans le respect des recommandations préliminaires du 30 novembre (18), ces personnes doivent pouvoir être vaccinées si elles le souhaitent à l'issue d'une décision partagée avec le médecin. Dans ce cas il paraît alors préférable de respecter un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes.

La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises (22), avant d'envisager une vaccination.

La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants avec une INR dans la cible thérapeutique, à conditions de respecter certaines précautions (recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes (23), informer du risque d'hématome. Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si, de l'avis du médecin référent, l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque. Il ne faut pas pratiquer d'injection par voie sous-cutanée chez les patients sous anticoagulants et chez les patients présentant un trouble de l'hémostase, car cette voie pourrait exacerber la réactogénicité locale et l'immunogénicité induite n'a pas été évaluée.

Le délai de 28 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté conformément à l'AMM. Ce délai de 28 j est un seuil minimum, en cas de retard à l'injection de la seconde dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début). Les conditions de conservation du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) nécessitant des dispositions particulières, il conviendra d'être vigilant sur ce point.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'interchangeabilité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter le schéma de vaccination. Les personnes qui ont reçu une dose du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) doivent donc recevoir une deuxième dose de ce même vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) pour compléter le schéma vaccinal.

En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d'autres vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours devra être respecté

Au vu de l'absence de donnée à ce jour sur l'impact de la vaccination avec le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale à ce stade.

La HAS insiste donc sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats de l'évaluation de l'efficacité vaccinale des personnes restant asymptomatiques, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation sur les populations vaccinées, notamment les plus âgées et notamment en Ehpad, les populations immunodéprimées, les professionnels de santé.
- Des études avec séquençage des souches virales afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

Au vu des résultats encourageants sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 à partir du 12<sup>ème</sup> jour, la HAS préconise la mise en place d'un essai clinique sur l'efficacité vaccinale avec un schéma en une dose unique.

Enfin, à ce jour, aucune étude comparative entre les deux vaccins n'est disponible, il n'y a pas de raison sur le plan clinique de privilégier un vaccin plutôt que l'autre dans la stratégie vaccinale mise à part la possibilité de vacciner à partir de 16 ans pour le vaccin COMIRNATY. Sur le plan logistique, la seule différence à noter entre ces deux vaccins porte sur leurs conditions de stockage et de conservation, moins contraignantes pour le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) qui non ouvert, se conserve entre pendant 7 mois entre -25 °C à -15 °C, pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 12 heures à une température comprise entre +8 °C et +25 °C alors que le vaccin COMIRNATY, non ouvert se conserve pendant 6 mois entre -90 °C à -60 °C, pendant 5 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 2 heures à une température maximale de +30 °C.

Cette recommandation sera revue en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données épidémiologiques.

# Références bibliographiques

1. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Amsterdam: EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/covid-19-vaccine-moderna>
2. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf)
3. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
4. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, *et al.* An mRNA vaccine against SARS-CoV-2: preliminary report. *N Engl J Med* 2020;383(20):1920-31. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2022483>
5. Anderson EJ, Roupheal NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2020;383:2427-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2028436>
6. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, *et al.* Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination [letter]. *N Engl J Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2032195>
7. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, *et al.* Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
8. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, *et al.* Evaluation of the mRNA-1273 vaccine against SARS-CoV-2 in nonhuman primates. *N Engl J Med* 2020;383(16):1544-55. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2024671>
9. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting december 17, 2020. FDA briefing document. Moderna COVID-19 vaccine. Silver Spring: FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/144434/download>
10. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 overview and infection prevention and control priorities in non-US healthcare settings. Updated aug. 12, 2020 [En ligne]. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/non-us-settings/overview/index.html#illness-severity>
11. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2020. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/moderna-covid-19-vaccine>
12. U.S. Food and Drug Administration. Moderna COVID-19 vaccine EUA letter of authorization, 18 december. Silver Spring: FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/144636/download>
13. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States [En ligne]. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>
14. Santé Canada. Vaccin de Moderna contre la COVID-19 : autorisation de mise en marché avec conditions [En ligne]. Ottawa: Santé Canada; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/moderna/autorisation.html>
15. Comité consultatif national de l'immunisation. Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19, 23 décembre 2020 [En ligne]. Ottawa: CCNI; 2020. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/comite-consultatif-national-immunisation-ccni/recommandations-utilisation-vaccins-covid-19.html>
16. Advisory Committee on Immunization Practices, Oliver S, Gargano J.W., Marin M, Wallace M, Curran KG, *et al.* The Advisory Committee on Immunization Practices' interim recommendation for use of Moderna COVID-19 vaccine — United States, december 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:1653-6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm695152e1>
17. ACIP COVID 19 Vaccines Work Group, Centers for Disease Control and Prevention, Gargano J. Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Moderna COVID-19 vaccine. ACIP meeting, 19 december 2020. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2020-12/slides-12-19/03-COVID-Gargano.pdf>
18. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
19. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved->

[chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](#)

20. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2)

21. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 - Consultation de prévacination contre la Covid-19 en soins de premier recours – Phase 1. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-consultation-de-prevaccination-contre-la-covid-19-en-soins-de-premier-recours-phase-1](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-consultation-de-prevaccination-contre-la-covid-19-en-soins-de-premier-recours-phase-1)

22. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 - Prise en charge de premier

recours des patients suspectés de Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-suspectes-de-covid-19](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-suspectes-de-covid-19)

23. Advisory Committee on Immunization Practices. General Best Practice Guidelines for Immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Special situations. Atlanta: ACIP; 2019.

<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.pdf>

24. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee december 17, 2020 meeting presentation - Emergency Use Authorization (EUA) application for mRNA-1273. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/media/144583/download>



# Annexes

## Annexe 1 : Principaux résultats d'immunogénicité issus de l'étude de phase I

### Réponse humorale : Anticorps totaux

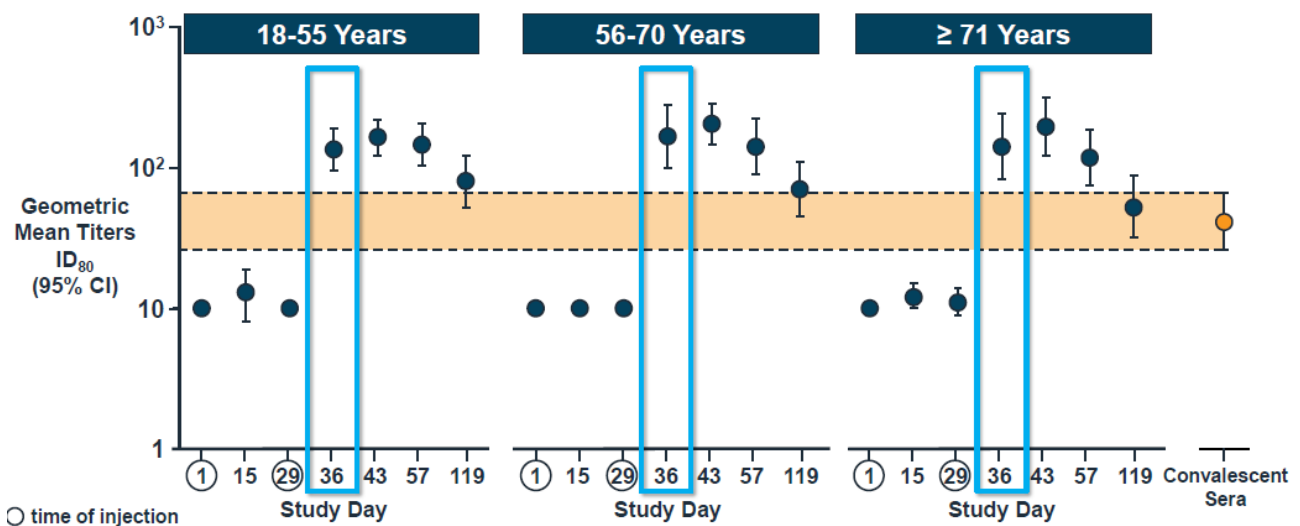
Tableau 17 : Variation des titres géométriques des AC totaux en fonction de l'âge

	18 – 55 ans		56 – 70 ans		71 et +	
<b>ELISA anti-S-2P ug/mL</b>						
	N	GMT (IC95%)	N	GMT (IC95%)	N	GMT (IC95%)
<b>J1</b>	15	131 (65-266)	10	655 (270, 1 591)	10	953 (493, 1 842)
<b>J15</b>	15	86 291 (56 403-132 016)	10	55 532 (40 611, 75 935)	10	84 383 (26 977, 263 943)
<b>J29</b>	15	109 209 (79 050-150 874)	10	115 831 (73 288, 183 069)	10	203,365 (97 384, 424 686)
<b>J36</b>	15	781 399 (606 247-1007 156)	9	5 033 017 (1 113 760, 22 743 909)	10	2 636 979 (1 072 782, 6 481 893)
<b>J43</b>	14	811 119 (656 336-1 002 404)	9	1,305,996 (581 138, 2 934 971)	10	8 091 439 (2 546 249, 25 712,881)
<b>J57</b>	14	782 719 (619 310-989 244)	9	1,183,066 (379,698, 3 686,201)	10	3 638 522 (1 316 233, 10 058 130)
<b>J119</b>	15	413971 (322 891, 530 744)	9	36 6252 (213 031, 629 675)	10	19 5272 (117 647, 324 112)
<b>Sérum de su- jets conva- les- cents</b>	41	13 8901 (82 876, 232 799)	41	13 8901 (82 876, 232 799)	41	13 8901 (82 876, 232 799)
<b>ELISA anti-RBD ug/mL</b>						
	N	GMT (IC95%)	N	GMT (IC95%)	N	GMT (IC95%)
<b>J1</b>	15	166 (82-337)	10	223 (64, 775)	10	503 (174, 1 455)
<b>J15</b>	15	34 073 (21 6 88-53 553)	10	30,981 (15 901, 60,362)	10	25,670 (12 394, 53 168)
<b>J29</b>	15	93 231 (59 895-145 123)	10	45 690 (26 314, 79 330)	10	56 343 (35 052, 90 567)
<b>J36</b>	15	499 539 (400 950-622 369)	9	1 471 882 (560,108, 3 867,893)	10	711 752 (368,657, 1 374,153)

J43	14	558 905 (462 907-674 810)	9	1 005 639 (445,521, 2 269,948)	10	694 471 (465,032, 1 037,111)
J57	14	371 271 (266 721-516 804)	9	506 364 (235,654, 1 088,051)	10	453 506 (255 624, 804 573)
J119	15	235 228 (177 236, 312 195)	9	151 761 (88 571, 260 033)	10	157 946 (94 345, 264 420)
Sérum de su- jets conva- les- cents	56	34 648 (21 443, 55 985)	41	37 244 (20 170, 68 771)	41	37 244 (20 170, 68 771)

### Réponse humorale : AC neutralisants

Figure 3 : Titres géométriques des AC neutralisants mesurés par *Pseudovirus Neutralisation Assay* pour le groupe mRNA-1273 100mcg de la Phase I d'après le *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, 2020 (24)*





**Tableau 18 : Anticorps neutralisants (PsVNA, PRNT80 et FRNT-mNG)**

	Groupe 100 µg 18 – 55 ans		55 – 71 ans		71 ans et +	
<b>PsVNA GM ID50</b>						
<b>J1</b>	15	10	10	10 (NE)	10	10 (NE)
<b>J15</b>	15	24 (13-42)	10	12 (10-15)	10	27 (12, 60)
<b>J29</b>	15	18 (12-27)	10	11 (10-12)	10	20 (12, 33)
<b>J36</b>	15	263 (188-368)	9	340 (219-527)	10	310 (202, 475)
<b>J43</b>	14	360 (273-476)	9	404 (292-561)	10	317 (198, 508)
<b>J57</b>	14	276 (193-393)	9	424 (267-673)	10	231 (150-356)
<b>J119</b>	15	182 (112- 296)	9	167 (88-318)	10	109 (68-175)
<b>Sérum de sujets convalescents</b>	41	106 (60, 189)	41	106 (60, 189)	41	106 (60, 189)
<b>Live virus PRNT80</b>						
<b>J1</b>	15	4 (NE)	10	4 (NE)	10	4 (NE)
<b>J43</b>	14	6554 (460, 930)	9	848 (516-1494)	10	317 (181-557)
<b>J119</b>	15	430 (277-667)	9	269 (134-542)	10	165 (82-332)
<b>FRNT-mNG Geometric Mean (GM)</b>						
<b>J1</b>	15	10 (NE)	10	10 (NE)	10	10 (NE)
<b>J29</b>	14	77 (43-136)	10	80 (52-123)	10	39 (18, 86)
<b>J43</b>	14	1575 (1206-2058)	9	1425 (980-2072)	10	900 (575, 1409)
<b>J119</b>	14	599 (437-821)	9	658 (463-1077)	10	552 (321, 947)
<b>Sérum de sujets convalescents</b>	41	129 (78-214)				

## Réponse cellulaire

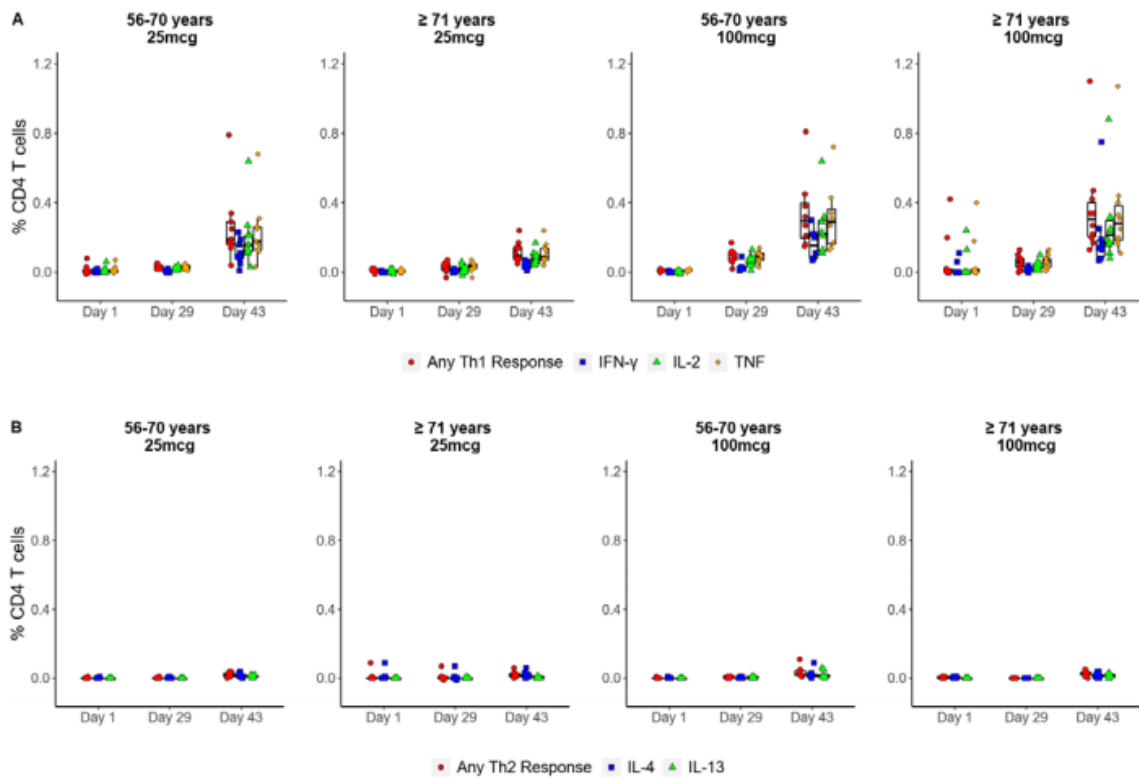


Figure 4 : Réponses lymphocytaire T CD4+ spécifiques anti SARSCoV2 (ICS) de l'étude de phase I stimulation par peptides S2 du SARS-CoV-2, A Profil Th1 Les cercles rouges indiquent toute combinaison de IFN- $\gamma$ , IL-2 et TNF, les carrés bleus indiquent IFN- $\gamma$ , les triangles verts indiquent IL-2, et les losanges orange indiquent TNF, Pour les réponses de cytokines Th2 (B), Profil Th2 les cercles rouges indiquent toute combinaison de IL-4 et IL-13, les carrés bleus indiquent IL-4, et les triangles verts indiquent IL-13, d'après Anderson *et al.*, 2020 (5)

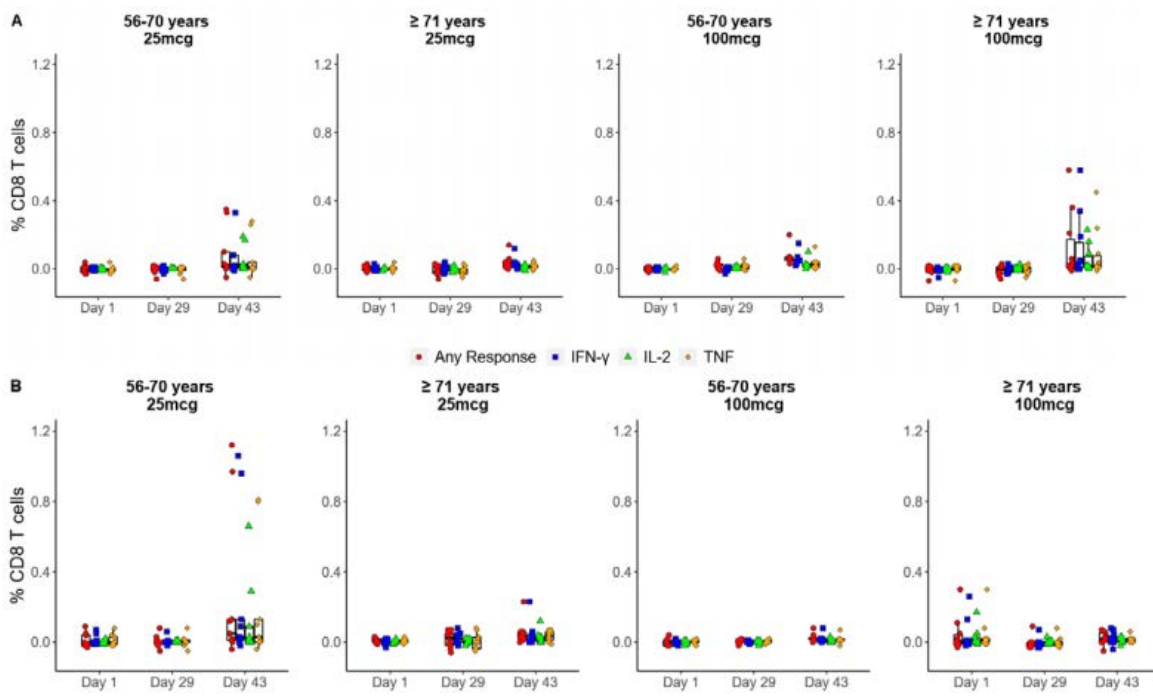


Figure 5 : Réponses lymphocytaire T CD8+ spécifiques anti SARSCoV2 (ICS) de l'étude de phase I (A : stimulation par peptides S1 du SARS-CoV-2, B : stimulation par peptides S2 du SARS-CoV-2) Les cercles rouges indiquent toute combinaison de IFN-γ, IL-2 et TNF, les carrés bleus indiquent IFN-γ, les triangles verts indiquent IL-2, et les losanges orange indiquent TNF, d'après Anderson *et al.*, 2020 (5)

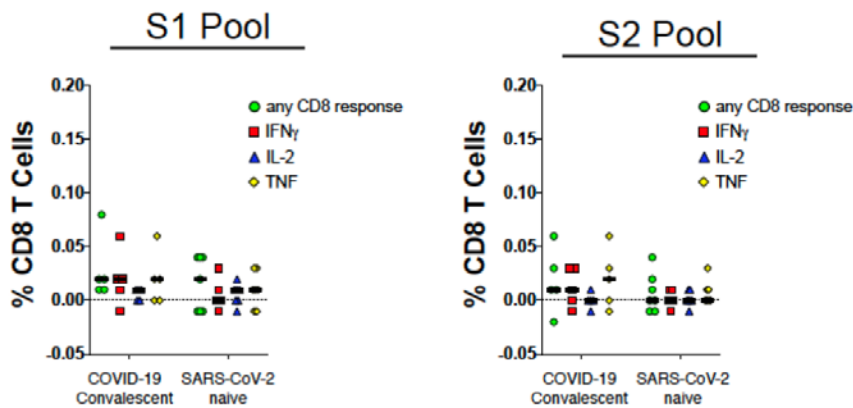


Figure 6 : Réponses lymphocytaire T CD8+ spécifiques anti SARSCoV2 de l' « immunogenicity summary report ». Les cercles verts indiquent toute combinaison de IFN-γ, IL-2 et TNF, les carrés rouges indiquent IFN-γ, les triangles bleus indiquent IL-2, et les losanges jaunes indiquent TNF

## Annexe 2 : Principaux résultats d'immunogénicité issus de l'étude de phase II

### Réponse humorale : AC totaux et neutralisants d'après Anderson *et al.*, 2020 (5)

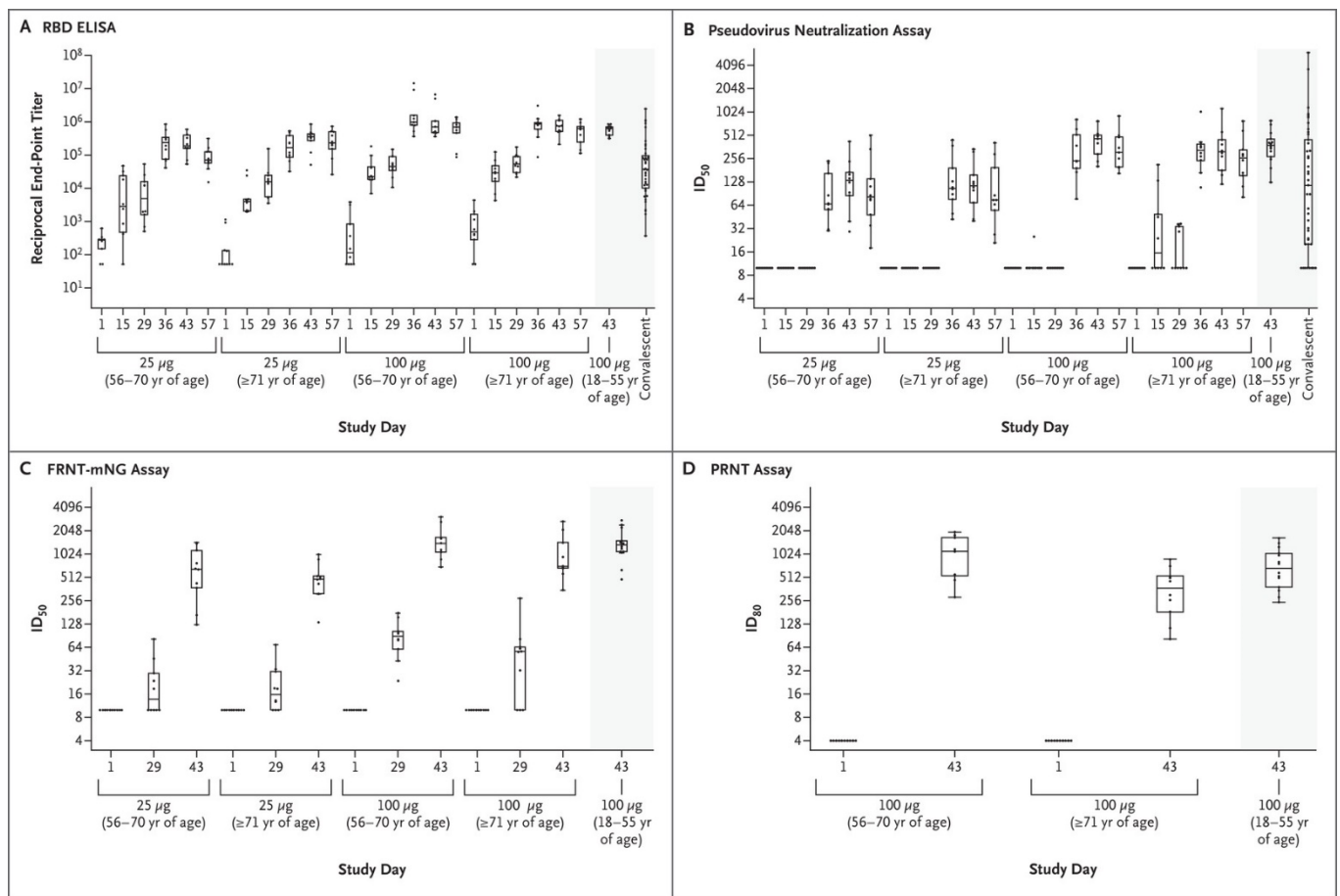


Figure 7 : Anticorps totaux et neutralisants du SARS-CoV-2

Tableau 19 : Anticorps anti-Spike – ELISA (analyse per protocole) par tranche d'âge

	18 – 54 ans				55 et plus			
	Placebo		Vaccin		Placebo		Vaccin	
<b>Anticorps spécifiques anti-Spike du SARS-CoV-2 (ELISA) ug/mL</b>								
	N	GM	N	GM	N	GM	N	GM
<b>J1</b>	92	6.483 (5.945, 7.070)	95	6.207 (5.743, 6.709)	94	5.474 (5.014, 5.976)	94	5.558 (4.959, 6.230)
<b>J29</b>	90	6.319 (5.737, 6.959)	95	32.678 (28.761, 37.127)	94	5.349 (4.862, 5.885)	94	19.424 (16.826, 22.423)
<b>J43</b>	87	6.188 (5.644, 6.784)	94	239.140 (221.120, 258.629)	93	5.341 (4.844, 5.890)	87	161.693 (141.614, 184.620)
<b>J57</b>	84	6.536 (5.914, 7.225)	87	181.147 (164.168, 199.883)	91	5.300 (4.811, 5.840)	90	120.792 (104.603, 139.486)

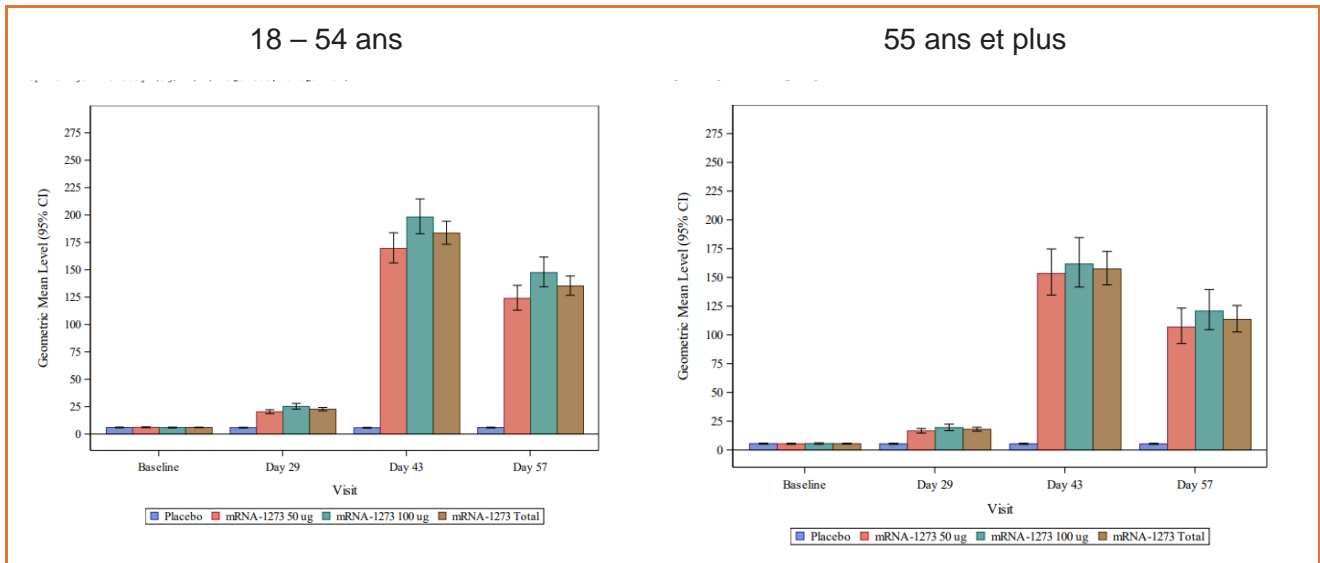


Figure 8 : Représentation graphique des titres d’AC anti-Spike-2P mesurés par ELISA –Etude de phase II : population per protocole (source : dossier de l’industriel)

### Réponse humorale : AC neutralisants

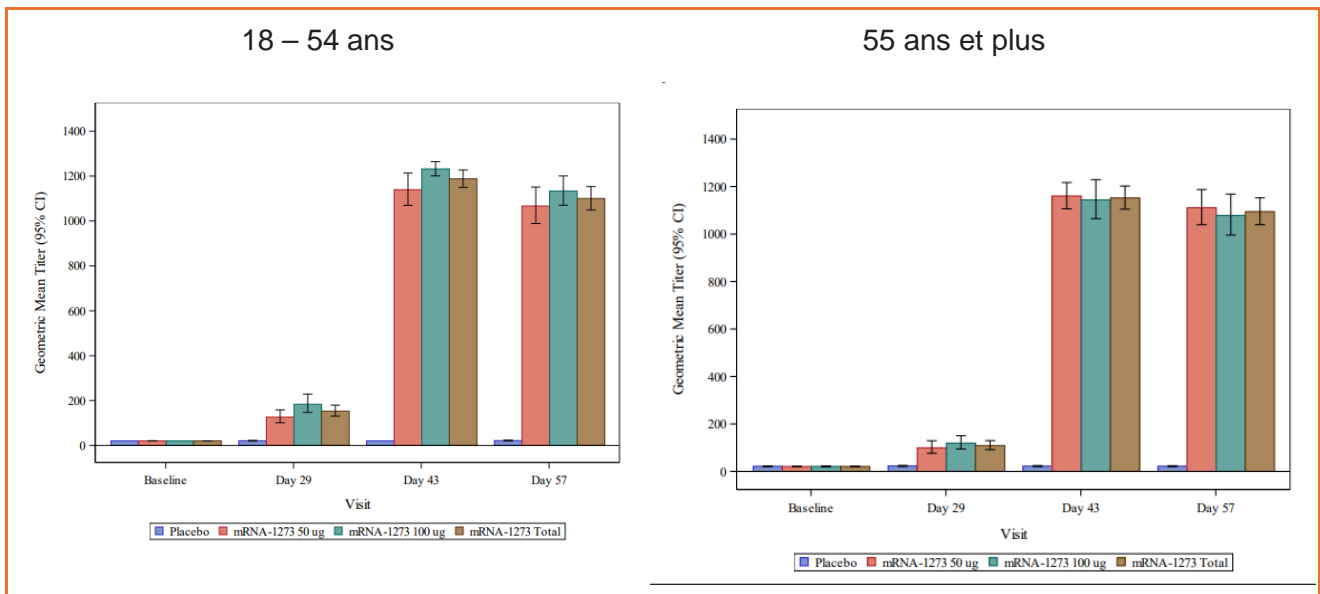


Figure 9 : Représentation graphique des titres d’AC neutralisants mesurés par microneutralisation – Etude de phase II : population per protocole (source : dossier de l’industriel)

### Annexe 3 : Principaux résultats de tolérance issus de la phase III

Tableau 20 : El d'hypersensibilité de la phase III, cut-off au 25/11/2020

Evénements indésirables n (%)	Placebo (N=15 166)	mRNA-1273 (N=15 185)
Allergie reportée par les sujets	166 (1,1)	233 (1,5)
Sinusite allergique	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Réaction anaphylactique	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Angioedème	3 (<0,1)	1 (<0,1)
Bronchospasme	0	1 (<0,1)
Conjonctivite allergique	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Dermatite	8 (<0,1)	8 (<0,1)
Dermatite allergique	3 (<0,1)	2 (<0,1)
Dermatite atopique	7 (<0,1)	4 (<0,1)
Dermatite bulleuse	2 (<0,1)	0
Dermatite de contact	29 (0,2)	21 (0,1)
Allergie médicamenteuse	4 (<0,1)	4 (<0,1)
Eczéma	4 (<0,1)	3 (<0,1)
Rash cutané	0	1 (<0,1)
Gonflement des yeux	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Dermatite au niveau des mains	0	2 (<0,1)
Allergie	4 (<0,1)	5 (<0,1)
Urticaire idiopathique	1 (<0,1)	0
Réaction reliée à l'injection	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Rash au site d'injection	1 (<0,1)	37 (0,2)
Urticaire au site d'injection	0	15 (<0,1)
Œdème laryngé	1 (<0,1)	0
Gonflement des lèvres	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Œdème palatal	1 (<0,1)	0
Œdème périorbital	1 (<0,1)	0
Gonflement périorbital	2 (<0,1)	0
Rash	34 (0,2)	45 (0,3)
Rash érythémateux	2 (<0,1)	6 (<0,1)
Rash folliculaire	1 (<0,1)	0
Rash maculaire	4 (<0,1)	6 (<0,1)
Rash maculo-papulaire	2 (<0,1)	11 (<0,1)
Rash pruritique	4 (<0,1)	6 (<0,1)

Événements indésirables n (%)	Placebo (N=15 166)	mRNA-1273 (N=15 185)
Rash vésiculaire	0	3 (<0,1)
Rhinite allergique	13 (<0,1)	10 (<0,1)
Maladie sérique	1 (<0,1)	0
Gonflement de la face	2 (<0,1)	4 (<0,1)
Gonflement de la paupière	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Gonflement de la langue	0	2 (<0,1)
Réaction d'hypersensibilité de type IV	0	1 (<0,1)
Urticaire	23 (0,2)	27 (0,2)
Urticaire papuleuse	5 (<0,1)	3 (<0,1)
Rash au site de vaccination	0	1 (<0,1)

## Annexe 4 : Evaluation des résultats de l'étude P301 par la méthode GRADE par l'ACIP

**Tableau 21 : Evaluation des résultats de l'étude P301 par la méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) par l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) (17)**

	Vaccin	Placebo	Effet relatif (95%IC)	Risque de biais	Type de certitude
<b>VE contre les cas de Covid-19 symptomatique</b>	11/14134 (0,1%)	185/14073 (1,3%)	RR 0,06 (0,03 à 0,11)	Non grave	Type 1
<b>VE contre les hospitalisations suites à</b>	1*/14134 (0,0%)	9/14073 (0,2%)	RR 0,11 (0,01, 0,87)	Non grave	Type 2
<b>VE contre les décès de toutes causes</b>	6/15184 (0,0%)	7/15165 (0,0%)	RR 0,86 (0,29 à 2,55)	Non grave	Type 4
<b>VE contre les infections asymptomatiques</b>	14/14134 (0,1%)	38/14073 (0,3%)	RR 0,37 (0,20 à 0,68)	Grave**	Type 4
<b>EI graves</b>	147/15385 (1,0%)	(1,0%) 153/15366	RR 0,96 (0,77 à 1,20)	Non grave	Type 2
<b>Réactogénicité sévère (≥grade 3)</b>	3308/15376 (21,5%)	671/15362 (4,4%)	RR 4,93 (4,55 à 5,34)	Non grave	Type 1

VE efficacité vaccinale, RR : risque relatif

\*Inclut un cas d'hospitalisation dans la branche des vaccins qui n'avait pas encore été jugé à la date limite de collecte des données.

\*\* De sérieuses inquiétudes ont été exprimées quant au risque de partialité dû à la communication sélective des résultats. Évaluation de l'infection asymptomatique du test PCR du SRAS-CoV-2 effectué à la dose 2 n'était pas un objectif prédéfini du protocole. En raison du nombre limité de tests COVID-19 les données sur les symptômes fournies, on ignore si les personnes classées comme asymptomatiques ont présenté des symptômes de COVID-19 après la dose 2 et étaient vraiment présymptomatiques.

### Définition du type :

Type 1 : Certitude élevée : Effet est proche de l'estimation de l'effet

Type 2 : Certitude modérée : Effet est vraisemblablement proche de l'estimation de l'effet mais peut être sensiblement différent

Type 3 : Certitude faible : Effet réel peut être sensiblement différent de l'estimation de l'effet

Type 4 : Certitude très faible : Effet réel sera vraisemblablement différent de l'estimation de l'effet

Concernant le biais : l'évaluation des limites de l'étude ou du risque de biais (également appelée validité interne) dépendra de la conception de l'étude.

### Définition des biais :

Aucune limitation grave : preuves faibles de biais pour tous les critères clés limites d'évaluation de l'étude

Limitation grave : la plupart des études ont des limites cruciales pour un critère ou plus qui réduise la confiance

Limitation très grave : la plupart des études ont des limites pour un ou plusieurs critères qui réduisent considérablement la confiance



## Annexe 5 : : Synthèse des données de tolérance et d'efficacité des vaccins Pfizer et Moderna

Tableau 22 : Synthèse des données de tolérance et d'efficacité des vaccins Pfizer et Moderna

Vaccin	BNT162b2 - Vaccin contre la COVID-19 Pfizer-BioNTech	mRNA-1273 - Vaccin contre la COVID-19 Moderna
<b>Description</b>		
Type de vaccin	<b>Dispersion à diluer pour solution injectable</b> - Vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans une nanoparticule lipidique	<b>Dispersion pour injection</b> - Vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans une nanoparticule lipidique
Nature de l'antigène	<b>ARN messenger simple brin</b> hautement purifié, coiffé en 5'(ARNm) – produit par transcription in vitro sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondants  ARNm à N1-méthyl-pseudouridine mutée codant pour la protéine Spike/ <b>protéine S entière conservée dans sa configuration pré-fusionnelle</b>	<b>ARN messenger simple brin</b> hautement purifié, coiffé en 5'(ARNm) – produit par transcription in vitro sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondants  ARNm à N1-méthyl-pseudouridine mutée codant pour la protéine Spike/ <b>protéine S entière conservée dans sa configuration pré-fusionnelle</b>
Adjuvant	Aucun	Aucun
Agents de conservation	Aucun	Aucun
Excipients	((4-hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane-6,1-diyl)bis(2-hexyldécanoate)) (ALC-0315) <b>2-[(polyéthylène glycol)-2000]-N,N-ditétradécylacétamide (ALC-0159)</b> 1,2-Distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) Cholestérol Chlorure de potassium Phosphate monopotassique Chlorure de sodium Phosphate disodique dihydraté Saccharose Eau pour préparations injectables	Lipide SM-102 Cholestérol 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine [DSPC] <b>1,2-Dimyristoyl-rac-glycéro-3-méthoxypolyéthylène glycol-2000 (PEG2000 DMG)</b> Trométhamine Chlorhydrate de trométhamine Acide acétique Acétate de sodium Saccharose Eau pour préparations injectables

Voie d'administration & Posologie		
Voie d'administration	Intramusculaire (IM)	Intramusculaire (IM)
Dose	0,3 mL (dont 30 mcg de vaccin à ARNm)	0,5 mL (dont 100 mcg de vaccin à ARNm)
Calendrier	2 doses, J0 et J21 (au moins 21 jours d'intervalle)	2 doses, J0 et J28 (28 jours d'intervalle)
Présentation & Conservation		
Conditionnement primaire	Flacon multidoses (5 à 6 doses) contenant 0.45 ml de dispersion à diluer	Flacon multidoses (10 doses)
Conditionnement secondaire	Un carton de 195 flacons soit ~975 doses	Un carton de 10 flacons soit 100 doses
Congélation	De -90 °C à -60 °C (6 mois)	De -25 °C à -15 °C (7 mois)
Limite d'utilisation après décongélation ( fioles non ouvertes)	5J à une température comprise entre +2 °C à +8 °C OU 2H à une température maximale de +30 °C	30J à une température comprise entre +2 °C et +8 °C OU 12H à une température comprise entre +8 °C et +25 °C
Limite d'utilisation après dilution	6H à une température comprise entre +2 °C et +25 °C	6H à une température comprise entre +2 °C et +25 °C
Prêt à l'emploi	Non (à diluer avec 1,8mL de chlorure de sodium 0,9%)	Oui
Essais cliniques		
Population d'indication	Personnes âgées de 16 ans et plus	Personnes âgées de 18 ans et plus
Structure des essais	<p><b>BNT162-01 (suivi en cours)</b> : Phase 1/2 randomisée, en ouvert, escalade de doses, évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité de 2 candidats vaccins (BNT162b1 et BNT162b2)</p> <p><b>C4591001 (suivi en cours)</b> : Phase 1/2/3 randomisée, en simple aveugle (observateur) dans la Phase 1 et en double aveugle dans la Phase 2/3, contrôlé vs placebo, évaluation de la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale</p>	<p><b>Etude 20-0003 (suivi en cours)</b> : Phase 1, en ouvert, escalade de doses, évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité</p> <p><b>Etude mRNA-1273-P201 (suivi en cours)</b> : Phase 2a, randomisé, en double aveugle, contrôlé vs placebo, évaluation de la tolérance et de l'immunogénicité</p> <p><b>Etude mRNA-1273-P301 (suivi en cours)</b> : Phase 3, randomisé, stratifié, en double aveugle, contrôlé vs placebo, évaluation de la tolérance et de l'efficacité</p>

## Étude de la tolérance

Caractéristiques des populations	Phase 2/3 de l'essai C4591001	Phase 3 de l'essai mRNA-1273-P301
	<p style="text-align: center;">Population Full Analysis Set (n=43 448)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age médian : <b>52 ans</b></li> <li>- Sexe : <b>50.9% d'hommes et 49.1% de femmes</b></li> <li>- Ethnicité : 82.2% blancs, 9.7% noirs ou afro-américains, 8.2% autres</li> </ul> <p><b>La tolérance a été évaluée sur différentes périodes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 jours après chaque injection : Tolérance locale et systémique (n=8 183)</li> <li>- Suivi <b>après la deuxième dose d'au moins deux mois</b> : Tolérance systémique (n=19 067)</li> <li>- Suivi après la deuxième dose d'une durée médiane de 2 mois : Tolérance systémique (n=37 706)</li> <li>- Suivi variable après la première dose en considérant tous les sujets inclus : Tolérance systémique (n=43 448)</li> </ul> <p>Concernant la population de tolérance, 2 sous-groupes d'âge ont été constitués :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 16-55 ans</li> <li>- &gt; 55 ans</li> </ul> <p><i>A noter qu'une population âgée de ≥12 ans a été constituée spécifiquement pour l'évaluation de la tolérance locale</i></p>	<p style="text-align: center;">Population Full Analysis Set (n= 30 351)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Age médian : <b>53 ans</b></li> <li>- Sexe : <b>52.7% d'hommes et 47.3% de femmes</b></li> <li>- Ethnicité : 79.2% blancs, 10.2% noirs ou afro-américains, 10.6% autres</li> </ul> <p><b>La tolérance a été évaluée sur différentes périodes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 7 jours après chaque injection : Tolérance locale et systémique (n= 30 339)</li> <li>- 28 jours <b>après chaque injection*</b> : Tolérance systémique (92 jours de suivi médian après la première dose et 63 jours de suivi médian après la deuxième dose) (n=30 351)</li> </ul> <p>Concernant la population de tolérance, 2 sous-groupes d'âge ont été constitués :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 18-64 ans</li> <li>- ≥ 65 ans</li> </ul> <p><i>*Suivi de 28 jours après la première dose et de 28 jours également après la deuxième dose. Les résultats sont groupés sans différenciations entre les EI post-première dose et les EI post-deuxième dose (différence notable avec les suivis post-deuxième dose de BNT162b2).</i></p>
Interprétation des résultats	<p>A la date d'extraction des données du 14/11/2020 (<b>durée médiane de suivi de 8 semaines post-2e injection</b>), le profil de tolérance du vaccin BNT162b2 semble globalement satisfaisant.</p> <p>Concernant la réactogénicité, les taux de réactions indésirables locales et systémiques étaient plus élevés dans le groupe BNT162b2 que dans le groupe placebo après chaque injection. La majorité des RI dans le groupe BNT162b2 étaient <b>de grade 1 à 2 et tous se sont résolus sur une durée médiane d'1 jour, quel que soit le groupe d'âge.</b></p>	<p>A la date d'extraction des données du 25/11/2020 (<b>durée médiane de suivi de 9 semaines post-injection</b>), le profil de tolérance du vaccin mRNA-1273 semble globalement satisfaisant.</p> <p>Concernant la réactogénicité, les taux de réactions indésirables locales et systémiques étaient plus élevés dans le groupe ARNm-1273 que dans le groupe placebo après chaque injection. La majorité des RI dans le groupe ARNm-1273 étaient <b>de grade 1 à 2 et sont généralement résolus dans les 3 jours ou moins.</b></p>

**Réactogénicité locale - via un journal numérique dans les 7J après chaque injection : (vaccin vs placebo)**

**Évènements sollicités toutes doses confondues**

- Douleur au site d'injection (85.3% vs 17.0%)
- Gonflement (10.1% vs 0.9%)
- Rougeur (9.0% vs 1.2%)

**Réactogénicité systémique - via un journal numérique dans les 7J après chaque injection : (vaccin vs placebo)**

**Évènements sollicités toutes doses confondues**

- Fatigue (64.6% vs 35.4%)
- Céphalées (56.8% vs 33.6%)
- Douleur musculaire (39.4% vs 13.0%)
- Frissons (33.1% vs 6.9%)
- Douleur articulaire (24.1% vs 8.4%)
- Fièvre (15.0% vs 0.7%)

Sur les 43 252 sujets, de la date **de la première dose au 14/11/2020, 26.7% des participants au groupe BT162b2 ont présenté au moins un EI, contre 12.2% dans le groupe placebo.**

La plupart des évènements indésirables (EI) rapportés étaient principalement des **symptômes généraux** (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, arthralgie, fièvre) et des **manifestations au site d'administration du vaccin** (douleur au point d'injection essentiellement, rougeur, œdème). Ces effets indésirables étaient généralement **d'intensité légère à modérée**.

Parmi les participants suivis sur une **durée médiane de 2 mois après la deuxième dose** (n=37 586), les EI considérés **en lien avec la vaccination par l'investigateur** ont été rapportés **par 20,8% des participants dans le groupe BNT162b2 et par 5,1% des participants dans le groupe placebo**. La plupart étaient des évènements de **réactogénicité et des troubles généraux liés à l'administration**, rapportés par 18,2% des sujets dans le groupe BNT162b2 et 3,3% des sujets dans le groupe placebo.

**Réactogénicité locale - via un journal numérique dans les 7J après chaque injection : (vaccin vs placebo)**

**Évènements sollicités toutes doses confondues**

- Douleur au site d'injection (91.6% vs 26.2%)
- Gonflement (14.4% vs 0.6%)
- Rougeur (9.7% vs 0.8%)
- Lymphadénopathie (19.2% vs 7.1%)

**Réactogénicité systémique - via un journal numérique dans les 7J après chaque injection : (vaccin vs placebo)**

**Évènements sollicités toutes doses confondues**

- Fatigue (68.5% vs 36.1%)
- Céphalées (63.0% vs 36.5%)
- Myalgie (59.6% vs 20.1%)
- Frissons (43.4% vs 9.5%)
- Arthralgie (44.8% vs 17.2%)
- Fièvre (14.8% vs 0.6%)
- Nausée/vomissement (22.2% vs 11.1%)

Sur les 30 351 sujets, **23.9% des participants au groupe mRNA-1273 ont présenté au moins un EI, contre 21.6% dans le groupe placebo, au cours des 28 jours suivant l'injection.**

La plupart des évènements indésirables (EI) rapportés étaient principalement des **symptômes généraux** (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, arthralgie, lymphadénopathie) et des **manifestations au site d'administration du vaccin** (douleur au point d'injection essentiellement, rougeur, œdème). Ces effets indésirables étaient généralement **d'intensité légère à modérée**.

A la date du 11 novembre (durée médiane de suivi de 7 semaines post-injection), les EI survenant **au cours des 28 jours suivant l'injection** (n=30 351) considérés **en lien avec la vaccination par les investigateurs** ont été rapportés **par 7.4% des participants dans le groupe mRNA-1273 et par 4.0% dans le groupe placebo**. A noter que les **maux de tête et la fatigue** sont considérés comme lié au vaccin et ont une incidence supérieure à 1%.

Pour les participants ayant un **suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose** (N=19 067), les **EI sévères sont de 1,1% dans le groupe vacciné par BNT162b2 vs 0,7% et dans le groupe placebo.**

Les proportions de sujets ayant rapporté **au moins un EI grave** restent similaires dans le groupe vacciné par **BNT162b2 (0.6%) et dans le groupe placebo (0.5%).**

***EI graves liés à la vaccination selon le promoteur :***

- Lésion à l'épaule chez un sujet jeune (erreur d'administration) – résolue à la date d'extraction
- Arythmie ventriculaire survenue chez un sujet âgé le jour suivant l'administration de la seconde dose et ayant duré 8 jours
- Lymphadénopathie axillaire droite survenue 13 jours après la 1ère dose, chez une femme de 48 ans ayant des antécédents d'eczéma et d'administration de crisaborole - non résolue à la date d'extraction
- Douleur dorsale associée à des douleurs bilatérales des membres inférieurs avec paresthésie radiculaire - résolue à la date d'extraction

***Point de vigilance concernant certains EI :***

- **0.34% (64 sujets)** ont présenté une lymphadénopathie dans le groupe vaccin (contre 0.032% soit 6 sujets dans le groupe placebo)
- **4 cas de paralysies faciales périphériques** survenus dans le groupe vacciné (contre 0 cas dans le groupe placebo)
- **1 cas d'hypersensibilité**, une réaction allergique, sans information disponible au 14/11/2020, et considérée sans lien avec la vaccination (contre 1 cas de réaction à la pénicilline orale dans le groupe placebo)

L'incidence des EIG, des EI entraînant une sortie d'essai et des décès est faible chez les sujets ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 2 mois et **reste comparable entre le groupe vacciné par BNT162 et le groupe placebo.**

L'incidence des **EI sévères** survenant **au cours des 28 jours suivant l'injection** (n=30 351), est de **1,5% dans le groupe vacciné par mRNA-1273 vs 1.3% et dans le groupe placebo.**

Les proportions de sujets ayant rapporté **au moins un EI grave** restent similaires dans le groupe vacciné par **mRNA-1273 (1.0%) et dans le groupe placebo (1.0%).**

***EI graves liés à la vaccination selon le promoteur :***

- Nausées et vomissements persistants
- 2 cas de gonflement facial
- Polyarthrite rhumatoïde

***Point de vigilance concernant certains EI :***

- **1.1% (173 sujets)** ont présenté une lymphadénopathie dans le groupe vaccin (contre 0.63% soit 95 sujets dans le groupe placebo)
- **3 cas de paralysies faciales périphériques** survenus dans le groupe vaccin (contre 1 cas dans le groupe placebo)
- **1 cas d'hypersensibilité sévère**, une réaction allergique, sans information disponible au 14/11/2020, et considérée sans lien avec la vaccination (contre 1 cas de réaction à la pénicilline orale dans le groupe placebo)

L'incidence des EIG, des EI entraînant une sortie d'essai et des décès est faible survenant au cours des 28 jours suivant l'injection (n=30 351) et **reste comparable entre le groupe vacciné par mRNA-1273 et le groupe placebo.**

Aucun impact sur la mortalité n'est relevé concernant la vaccination.

*NB : Dans la phase 1 de l'étude C4591001, les manifestations locales et autres événements indésirables étaient généralement d'intensité légère et moins fréquents dans le groupe âgé de 65 à 85 ans comparativement au groupe âgé de 18 à 55 ans.*

Aucun impact sur la mortalité n'est relevé concernant la vaccination.

*NB : L'étude de la tolérance dans la phase I et la phase II montrait des résultats en termes de réactogénicité en cohérence avec ceux de la phase III. Aucun décès et aucun EIG n'est survenu dans les groupes 100µg.*

## Étude de l'efficacité

### Caractéristique des populations

#### Phase 2/3 de l'essai C4591001

Population Full Analysis Set (n=43 448)

- Age médian : **52 ans**
- Sexe : **50.9% d'hommes et 49.1% de femmes**
- Ethnicité : 82.2% blancs, 9.7% noirs ou afro-américains, 8.2% autres

Tous les sujets sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et avec un suivi d'au moins 7 jours après la seconde dose (n=36 621) ont été pris en compte comme population d'analyse principale pour l'efficacité.

**Concernant la population d'efficacité, 4 sous-groupes d'âge ont été constitués :**

- 12-15 ans (0.2%)
- 16-55 ans (57.2%)
- >55 ans (42.6%)
- ≥ 65 ans (21.9%)

**Concernant les sujets à risque d'infection sévère à SARS-CoV-2 (~44.0%), ils sont définis dans le protocole comme ayant :**

- Au moins une des catégories de l'indice de comorbidité de Charlson (CMI) (20.5%)
- **OU**
- Une obésité (IMC ≥ 30 kg / m<sup>2</sup>) (35.1%)

#### Phase 3 de l'essai mRNA-1273-P301

Population Full Analysis Set (n= 30 351)

- Age médian : **53 ans**
- Sexe : **52.7% d'hommes et 47.3% de femmes**
- Ethnicité : 79.2% blancs, 10.2% noirs ou afro-américains, 10.6% autres

Tous les sujets sans preuve immunologique ou virologique (au jour 1 avant la première injection) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2 ayant reçu les 2 injections et qui n'ont pas eu de déviations majeures au protocole (n=28 207) ont été pris en compte comme population d'analyse principale pour l'efficacité.

**Concernant la population de l'efficacité, 2 sous-groupes d'âge ont été constitués :**

- 18-64 ans (~25%)
- ≥ 65 ans (~75%)

**Concernant les sujets à risque d'infection sévère à SARS-CoV-2 (41.2%), ils sont définis dans le protocole comme étant :**

- Agés de **65 ans et plus** (24.7%)
- **OU**
- Agés de **18 à 64 ans avec au moins un des facteurs de risque** lors du screening (16.7%) :

		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maladie pulmonaire chronique (emphysème et bronchite chronique)</li> <li>- Maladie pulmonaire idiopathique (fibrose et fibrose kystique) ou asthme modéré à sévère</li> <li>- Maladie cardiaque grave (insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, maladie cardiaque congénital, cardiomyopathies et hypertension pulmonaire)</li> <li>- Obésité sévère (indice de masse corporelle <math>\geq 40</math> kg / m<sup>2</sup>)</li> <li>- Diabète (type 1, type 2 ou gestationnel)</li> <li>- Maladie du foie</li> <li>- Infection au VIH</li> </ul>
<b>Interprétation des résultats</b>	<p>Les résultats d'efficacité proviennent de données extraites le <b>14 novembre 2020</b>.</p> <p><b>On relève comme critère de jugement principal en lien avec l'efficacité vaccinale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidence de cas Covid-19 confirmé pour 1000 personnes-années, à compter du <b>7ème jour suivant l'administration de la 2e dose de vaccin</b>, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique</li> </ul> <p><b>Un cas confirmé Covid-19 est défini par :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La présence <b>d'au moins un symptôme</b> parmi les suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre</li> <li>- Toux ou accentuation d'une toux</li> <li>- Dyspnée ou accentuation d'une dyspnée</li> <li>- Frissons</li> <li>- Douleurs musculaires ou accentuation de douleurs musculaires</li> <li>- Agueusie ou anosmie</li> <li>- Pharyngite</li> <li>- Diarrhée</li> <li>- Vomissement</li> <li>- Fatigue</li> <li>- Céphalées</li> <li>- Congestion nasale ou écoulement nasal</li> <li>- Nausée</li> </ul> </li> </ul>	<p>Les résultats d'efficacité proviennent de données extraites le <b>21 novembre 2020</b>.</p> <p><b>On relève comme critères de jugement principaux en lien avec l'efficacité vaccinale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apparition de cas COVID-19 confirmé par RT-PCR à <b>partir de 14 jours après la 2e dose de vaccin</b>, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique</li> </ul> <p><b>Un cas confirmé Covid-19 est défini par :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La présence <b>d'au moins deux des symptômes</b> systémiques suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fièvre <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math></li> <li>- Frissons</li> <li>- Myalgie</li> <li>- Mal de tête</li> <li>- Mal de gorge</li> <li>- Nouveau trouble olfactif ou gustatif</li> </ul> </li> <li><b>OU</b></li> <li>- La présence <b>d'au moins un des signes/symptômes respiratoires</b> suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toux</li> <li>- Manque de respiration ou difficulté à respirer</li> <li>- Preuve clinique ou radiographique d'une pneumonie</li> </ul> </li> <li>- Confirmé par une <b>RT-PCR SARS-CoV-2 positive</b></li> </ul>



- Signes de gravité
  - Etat de choc
  - Transfert en unité de soins intensifs
  - Décès
- Confirmé par une **RT-PCR SARS-CoV-2 positive**

**Les cas COVID confirmés au moins 7 jours après la 2e dose (chez les participants sans signe d'infection) :**

- Placebo : 72.9/1000 PA
- Vaccin : 3.6/1000 PA

Les résultats de l'étude pivot permettent donc de conclure à l'efficacité de **95.0 % [IC95%=(90,3-97,6)]** sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatique, **virologiquement confirmés**, à compter du **7ème jour après la seconde dose vaccinale**, chez des sujets de 16 ans et plus, **sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

**Cette efficacité reste élevée quels que soient :**

- L'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 94,7% (IC95% = [66,8-99,9])
- Leur sexe
- Leur IMC

Il est cependant difficile de conclure, du fait d'un problème de puissance de l'essai, sur l'efficacité du vaccin BNT162b2 chez les personnes de 75 ans et plus. Mais l'absence de forme sévère plaide pour une absence d'effet de type ADE (antibody-dependent enhancement).

**Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.**

La durée de suivi médiane est de **6 semaines**, l'efficacité vaccinale à plus long terme n'est pas démontrée.

**Les cas COVID confirmés au moins 14 jours après la 2e dose (chez les participants sans signe d'infection) :**

- Placebo : 56.5/1000 PA
- Vaccin : 3.3/1000 PA

Les résultats de l'étude pivot permettent donc de conclure à l'efficacité de **94,1 % [IC95%=(89,3-96,8)]** sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatique, **virologiquement confirmés**, à compter du **14ème jour après la seconde dose vaccinale**, chez des sujets de 18 ans et plus, **sans preuve sérologique et/ou virologique (au jour 1 avant la première injection) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

**Cette efficacité reste élevée quels que soient :**

- L'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 86,4% (IC95% = [61,4-95,5])
- Leur sexe
- Leur IMC

Il est cependant difficile de conclure, du fait d'un problème de puissance de l'essai, sur l'efficacité du vaccin mRNA1273 chez les personnes de 75 ans et plus. Mais l'absence de forme sévère plaide pour une absence d'effet de type ADE (antibody-dependent enhancement).

**Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.**

La durée de suivi médiane est de **9 semaines**, l'efficacité vaccinale à plus long terme n'est pas démontrée.



# Abréviations et acronymes

---

HAS	Haute Autorité de santé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTV	Commission Technique des Vaccinations
DCIR	Datamart de Consommation Inter Régime
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
FAS	Population totale d'analyse (Full Set Analysis)
HA	Hémagglutinine
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HD	Haute Dose
HR	Hazard Ratio
IC 95 %	Intervalle de Confiance à 95%
IHA	Inhibition de l'Hémagglutination
IM	Intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
ITTm	Intention de traiter modifiée
J	Jour
Ly	Année de vie (life year)
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
NA	Neuraminidase
NACI	National Advisory Committee on Immunization
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie (quality-adjusted life year)
QIV	Vaccin Quadrivalent inactivé contre la grippe
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCE	Ratio Coût-Efficacité

RR	Risk Ratio
rVE	Efficacité Vaccinale relative
SD	Standard Dose
SNDS	Système national des données de santé
TIV	Vaccin Trivalent inactivé contre la grippe
VE	Efficacité Vaccinale
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vs	versus

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

