



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RAPPORT  
D'ÉVALUATION**

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place des vaccins Comirnaty biva-  
lents

Original/ Omicron BA.1 et  
Original/ Omicron BA.4-5

**Validé par le Collège le 19 septembre 2022**

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie de vaccination contre la Covid-19</b> Place des vaccins Comirnaty bivalents Original/ Omicron BA.1 et Original/ Omicron BA.4-5
<b>Méthode de travail</b>	Avis vaccinal
<b>Objectif(s)</b>	Définir la place du vaccin Comirnaty bivalent Original / Omicron BA.1 (ARNm- 1273.214) dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
<b>Cibles concernées</b>	Décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction Générale de la Santé (DGS)
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de Santé (HAS), service évaluation de santé publique et évaluation de vaccins (SESPEV)
<b>Pilotage du projet</b>	Coordination : Sindy RIOS-YEPES, chef de projet, SESPEV (Chef de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint au chef de service : Clément PIEL)
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste, Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
<b>Auteurs</b>	Sindy RIOS YEPES, Chef de projet, SESPEV, Emmanuelle RIPOCHE, Chef de projet, SESPEV, et Baptiste REBISCOUL, Stagiaire, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint au chef du service, SESPEV et du chef de service Patricia MINAYA FLORES
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres de la Commission Technique de Vaccination (CTV) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <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 de la CTV ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 19 septembre 2022
<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 et information  
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – septembre 2022 – ISBN : 978-2-11-167548-3

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>4</b>
<b>1. Introduction</b>	<b>11</b>
<b>2. Informations générales sur le vaccin Comirnaty bivalent Original/ Omicron BA.1</b>	<b>13</b>
2.1. Caractéristiques du vaccin	13
2.2. Autorisation de mise sur le marché	14
2.3. Présentation des données disponibles	15
2.4. Données de tolérance	30
<b>3. Informations générales sur le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5</b>	<b>39</b>
3.1. Informations sur le vaccin	39
3.2. Panorama des études	39
3.3. Données d'immunogénicité (étude préclinique)	41
3.4. Données de tolérance	45
<b>4. Autres informations disponibles</b>	<b>51</b>
4.1. Risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm selon l'âge et le genre	51
4.2. Données d'efficacité d'une dose de rappel additionnelle avec un vaccin à ARNm	51
4.3. Caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation dans le contexte Omicron	52
4.4. Etat des lieux des autorisations de mise sur le marché des vaccins bivalents	52
<b>5. Données manquantes et limites</b>	<b>53</b>
5.1. Vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg	53
5.2. Vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5	54
<b>6. Conclusion</b>	<b>55</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>62</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>94</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>95</b>

# Synthèse

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

Depuis juillet 2022, dans un contexte de reprise épidémique caractérisé par la circulation du sous-lignage BA.5 du variant Omicron, et conformément au scénario de reprise périodique anticipé dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (scénario n° 2) défini en mai dernier<sup>2</sup>, la HAS a recommandé d'élargir l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables<sup>3</sup>. La HAS a précisé également les délais minimaux à respecter entre deux doses de rappel : i) trois mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) six mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la dernière dose, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de trois mois après l'infection. Conformément à la stratégie vaccinale actuelle définie par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé<sup>4</sup>. Au 15 septembre 2022, la couverture vaccinale des personnes éligibles à la seconde dose de rappel est de 32,9% chez les 60-79 ans et 46,2% chez les 80 ans et plus<sup>5</sup>.

Le 11 juillet 2022, la DGS a saisi la HAS pour qu'elle évalue les nouveaux vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en aval de la délivrance des AMM. Les vaccins bivalents adaptés (Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) développés par Pfizer BioNTech sont listés parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

**Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5 et par la nécessité d'anticiper la campagne vaccinale à l'automne.** Ainsi, comme précisé dans son avis du 12 mai 2022<sup>6</sup>, **la stratégie vaccinale à l'automne recommandée par la HAS, doit être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.**

---

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

<sup>2</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022)

<sup>3</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)

<sup>4</sup> La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

<sup>5</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 15 septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-septembre-2022>

<sup>6</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022)

Le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech a reçu une AMM conditionnelle (AMMc) le 21 décembre 2020<sup>7</sup>. Celle-ci a été modifiée le 1<sup>er</sup> septembre 2022, et le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est désormais autorisé pour l'immunisation active pour la prévention contre la Covid-19 chez les personnes de 12 ans et plus ayant reçu un schéma de primovaccination contre la Covid-19 pour une utilisation en dose de rappel. Le 12 septembre 2022, la Commission Européenne a accepté une nouvelle variation de cette AMMc<sup>8</sup> du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg), également en dose de rappel, dans la même indication que celle du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg).

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adaptés bivalents (Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5). Cette évaluation permettra d'actualiser la stratégie vaccinale à l'automne et de préciser la place des vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).

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

**1. Concernant les vaccins bivalents :**

- Ils sont à l'image de ce qui est fait pour lutter contre la grippe saisonnière dont le vaccin est adapté tous les ans en fonction des recommandations de l'OMS et prend en compte des variants qui sont les plus susceptibles de circuler pendant l'hiver.
- Les vaccins bivalents adaptés (Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) sont très proches du vaccin Comirnaty Original. Ils contiennent, pour moitié des molécules d'ARNm codant la protéine Spike de la souche historique et, pour moitié, des ARNm codant la protéine spike des sous-variants d'Omicron. Les deux vaccins sont issus de la même plateforme vaccinale, contiennent la même quantité d'ARNm totale et ne diffèrent que dans la partie codante pour la spike

**2. Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/ Omicron BA.1 :**

- **La variation de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle**, délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primovaccination complète contre la Covid-19 ;
- Les caractéristiques de ce vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 des souches Wuhan et Omicron (B.1.1.529). Le vaccin contient 15 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Comirnaty Original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 15 µg du même ARNm modifié afin de prendre en compte le variant Omicron BA.1 ;

<sup>7</sup> Agence européenne des médicaments. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

<sup>8</sup> European Medicines Agency. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval [12/09/22] [En ligne] 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>

- **Les données d’immunogénicité, qui reposent sur deux sous-études de phase III (sous-étude E et D) et en particulier la sous-étude E qui est la seule à évaluer spécifiquement le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg :**
  - Dans ces études, les données analysées ont été recueillies un mois après l’administration de la quatrième dose (différents vaccins ont été utilisés selon les bras) chez des personnes ayant au préalable reçu trois doses de vaccin Comirnaty monovalent Original 30 µg ;
  - L’immunogénicité a été évaluée selon plusieurs critères de jugement définis par les ratios des moyennes géométriques (RMG) en titres d’anticorps neutralisants et par les différences des taux de séroréponse contre BA.1 et Wuhan en comparaison avec les personnes ayant reçue une quatrième dose avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg ;
  - Dans la sous-étude E, le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg a démontré ;
  - Une supériorité en termes de ratios des moyennes géométriques en titres d’anticorps neutralisants contre Omicron BA,1 (1,56 [1,17 ; 2,08]) et une non-infériorité en termes de différence de taux de séroréponse ;
  - Une non-infériorité contre la souche Wuhan en termes de RMG et de taux de séroréponse ;
  - Les MGT contre les sous-variants BA.4-5 ne permettent pas de conclure une différence de la réponse humorale du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg par rapport au vaccin Comirnaty Original 30 µg,
  
- **Les données de tolérance qui montrent que :**
  - Les événements indésirables locaux de déclaration sollicitée les plus fréquents chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg étaient : la douleur au site d’injection (58 %), la rougeur (7 %) et le gonflement (6 %), Les événements indésirables systémiques de déclaration sollicitée les plus fréquents étaient la fatigue (49 %), les maux de tête (34 %), la myalgie (22 %) et l’arthralgie (11 %), La réactogénicité était globalement similaire dans les différents bras, La plupart des effets indésirables de déclaration sollicitée étaient non-sévères et résolus après quelques jours.
  - L’analyse des événements indésirables de déclaration non sollicitée un mois après la vaccination n’a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier,
  - Parmi les huit événements indésirables graves qui ont été recensés dans les différents groupes, un seul était considéré comme lié au vaccin : il s’agit d’une déshydratation sévère et d’une diarrhée chez une patiente de 78 ans survenues dans les deux jours qui ont suivi l’administration du vaccin Comirnaty Omicron BA,1 30 µg, Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, un reflux gastro-œsophagien pathologique a été rapporté chez un participant, mais cet évènement indésirable de grade 3 (résolutif en quatre jours) a été considéré non lié à l’intervention par l’investigateur.
  - Aucun des évènements indésirables graves n’a entraîné une sortie prématurée des études,
  - Aucun décès n’a été rapporté, Aucun cas de myocardite/péricardite n’a été signalé, Par ailleurs, aucune grossesse n’a été enregistrée au cours de l’étude et les données cliniques disponibles sur la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.
  - Au vu de l’ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg semble acceptable et comparable à celui du vaccin Comirnaty Original 30 µg.

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

- L'absence de données d'efficacité clinique en complément des données d'immunogénicité ;
- L'absence de données chez les 12-17 ans,
- L'absence de données spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans ;
- L'absence de données pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité (obésité, personnes immunodéprimées) et les femmes enceintes ;
- L'absence de données chez les personnes ayant reçu un schéma hétérologue ;
- L'absence de données sur la persistance au-delà de 28 jours d'une supériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg en comparaison avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg ;
- L'absence de données de tolérance à long terme, même si les premières données disponibles montrent un profil de tolérance similaire au vaccin Comirnaty Original 30 µg pour lequel le recul est plus important ;
- L'absence de données lors d'une administration en première dose de rappel ;

**3. Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 :**

- **La variation de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle**, délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) indiquée pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu un schéma de primovaccination contre la Covid-19 ;
- Les caractéristiques de ce vaccin qui contient, comme le vaccin bivalent contre BA.1, deux ARNm du SARS-CoV-2 : l'un codant contre la souche originale Wuhan (Comirnaty Original) et l'autre codant pour une séquence commune des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron (Comirnaty Omicron BA.4-5).
- **Les données d'immunogénicité, qui reposent uniquement sur des données pré-cliniques évaluant des réponses des anticorps neutralisants chez des souris** ayant reçu une primovaccination avec le vaccin Comirnaty Original et une première dose de rappel avec le vaccin monovalent Omicron BA.4-5 ou avec le vaccin bivalent Original/Omicron BA.4-5 :
  - Le vaccin monovalent BA.4-5 a induit une réponse légèrement plus élevée contre les sous-lignages Omicron que le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-5..
  - Des données exploratoires de comparaison indirecte montrant une réponse d'anticorps neutralisant contre les sous-lignages BA.4-5 d'Omicron semblant plus élevée avec les vaccins Comirnaty monovalent et bivalent adaptés contre Omicron BA.4-5 comparée au vaccin monovalent Comirnaty Omicron BA.1.
- **Les limites de données disponibles :**
  - La méthode de « *Pseudovirus Neutralization Assay* » utilisée dans les études pré-cliniques d'immunogénicité n'est pas validée ;



- Il n'y a pas eu d'étude de *challenge* (infection expérimentale par le SARS-CoV-2) post-vaccination chez les souris pour mesurer l'efficacité vaccinale ;
- Il n'existe pas de données de comparaison directe de l'immunogénicité entre les vaccins adaptés BA.1 et BA.4-5 ;
- Cependant, les vaccins à ARNm bivalents ne sont pas des nouveaux vaccins, mais des vaccins adaptés aux souches circulantes, à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière. Ainsi, la plateforme vaccinale est la même, la quantité totale d'ARNm par dose également (la moitié codant pour la protéine spike de la souche ancestrale, la moitié contre la protéine spike correspondant aux différents sous-variants d'Omicron (BA.1 ou BA.4-5). **Il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. Cette procédure d'évaluation, basée sur des données plus limitées que lors d'une évaluation initiale, permet d'assurer la mise à disposition très rapide des vaccins les plus adaptés au contexte épidémiologique et à la souche circulante.**
- Le laboratoire fournira des données cliniques complémentaires d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent BA.4-5 post AMMc.

#### 4. Les autres informations disponibles relatives aux vaccins bivalents à ARN messenger et en particulier :

##### – Sur le plan de l'immunogénicité :

- L'immunogénicité supérieure de tous les vaccins à ARNm bivalents adaptés à Omicron comparée aux vaccins monovalents originaux contre les différents variants sans toutefois qu'il soit possible de les comparer directement entre eux ;

##### – Sur le plan de l'efficacité :

- L'équivalence attendue entre les vaccins bivalents contre la souche Wuhan (Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5) ;
- Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4e dose du vaccin Comirnaty original obtenues à partir d'une cohorte de professionnels de santé ayant reçu leur 3e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans les 30 jours qui suivent la vaccination<sup>9</sup> ;
- Une étude de la DREES de juillet 2022 a indiqué que le 2e rappel, pour les personnes de 60 ans ou plus, permet un surcroît de protection contre l'infection et de stopper l'érosion dans le temps de la protection conférée par le premier rappel. La mise à jour de l'étude le 9 septembre 2022 précise, néanmoins, que cette protection s'érode dans le temps pour les personnes âgées de 80 ans et plus<sup>10</sup>;

##### – Les évènements indésirables :

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

<sup>10</sup> Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses 22 juillet 2022 [En ligne] 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>



- Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable pouvant survenir rarement suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;
  - **Les conclusions du PRAC de décembre 2021**<sup>11</sup> faisant état d'un risque de myocardites et de péricardites plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm ;
  - **Les données récentes d'EPI-PHARE**<sup>12</sup>, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 (Spikevax) comparé au vaccin BNT162b2 (Comirnaty), quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants. Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;
- **Les recommandations internationales :**
- Les recommandations émises par l'ECDC<sup>13</sup> et l'EMA le 6 septembre 2022 que les doses de rappel avec les vaccins bivalents adaptés à Omicron (Spikevax et Comirnaty) devaient en priorité être administrées aux personnes présentant des facteurs de risques de formes sévères de la maladie ;
  - L'EMA<sup>14</sup> et la FDA<sup>15</sup> après avoir évalué les données de tolérance et d'immunogénicité pour Comirnaty Original/Omicron BA.1 et les données précliniques pour Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ont rendu un avis favorable pour leur utilisation chez les personnes de 12 ans et plus ;
- **Le contexte épidémiologique en France :**
- Le contexte actuel caractérisé par la circulation majoritaire du sous-lignage BA.5 d'Omicron, et par la nécessité de **prévenir les formes graves chez les populations les plus à risque** ;
  - Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation<sup>16</sup>. Ces données confirment que les facteurs de

<sup>11</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

<sup>12</sup> Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare\\_rapport\\_myocardite\\_rappel\\_covid19-1.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf)

<sup>13</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: recommendations on use of adapted vaccines [6 september] ; 2022. [European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: recommendations on use of adapted vaccines \[6 september\] ; 2022.](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/recommendations-on-use-of-adapted-vaccines)

<sup>14</sup> European Medicines Agency. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval [12/09/22] [En ligne] 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>

<sup>15</sup> U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose, august 31, 2022. Silver Spring: FDA; 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>

<sup>16</sup> Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS<sup>17</sup> sont aussi observés dans le contexte où le variant dominant est Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés à la suite d'une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés à cause d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 et 63 ans pour Omicron et Delta respectivement) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % versus 71 %). **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, ainsi que chez les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge<sup>18</sup>.**

## Place des vaccins Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS **conclut** à une immunogénicité plus importante du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg contre le virus SARS-CoV-2 (souche originale et variants Delta, Omicron BA.1) et une réactogénicité similaire par rapport au vaccin monovalent Comirnaty, lorsqu'il est administré en dose de rappel chez les adultes ayant reçu deux doses et un rappel du vaccin Comirnaty Original. En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

**La HAS recommande donc d'intégrer le vaccin adapté bivalent Comirnaty/Omicron BA.1 15/15 µg dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 conformément à son AMMc (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).**

Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg, il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. La procédure d'évaluation s'est donc basée sur des données plus limitées (précliniques) et **permet d'assurer la mise à disposition très rapide d'un vaccin adapté au contexte épidémiologique** et à la souche circulante sans que l'on puisse quantifier un potentiel gain sur l'efficacité clinique (à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière dont l'actualisation annuelle tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par ailleurs désormais établie, **aucune différence n'est attendue entre les vaccins bivalents et monovalents sur ce plan.**

**Aussi, la HAS recommande d'intégrer le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19, conformément à son AMMc (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).**

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

<sup>17</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

<sup>18</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)

# 1. Introduction

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

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

Depuis juillet 2022, dans un contexte de reprise épidémique caractérisé par la circulation du sous-lignage BA.5 du variant Omicron, et conformément au scénario de reprise périodique anticipé dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (scénario n° 2) défini en mai dernier (1), la HAS a recommandé d'élargir l'administration d'une dose de rappel supplémentaire (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux adultes de moins de 60 ans identifiés comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables (2). La HAS a précisé également les délais minimaux à respecter entre deux doses de rappel : i) trois mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) six mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la dernière dose, une dose de rappel supplémentaire reste recommandée en respectant un délai minimal de trois mois après l'infection. Conformément à la stratégie vaccinale actuelle définie par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé (3). Au 15 septembre 2022, la couverture vaccinale des personnes éligibles à la seconde dose de rappel est de 32,9% chez les 60-79 ans et 46,2% chez les 80 ans et plus (4).

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

Le vaccin Comirnaty de Pfizer et BioNTech a reçu une AMMc le 21 décembre 2020. Il s'agit d'un vaccin à ARN messager (BNT162b2) codante pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV-2 ancestral (souche Wuhan) conservée dans sa configuration préfusionnelle. Il est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 5 ans et plus. Son AMM a été modifiée le 1er septembre 2022 (5) : le vaccin Comirnaty bivalent Original / Omicron BA.1 est désormais indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la Covid-19. L'objectif de ces recommandations vaccinales est d'actualiser les recommandations relatives à la stratégie vaccinale à l'automne et de préciser la place

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

du vaccin Comirnaty bivalent Original / Omicron BA.1 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la nécessité d'anticiper la campagne vaccinale à l'automne et par la prédominance actuelle du sous-variant BA.5. Le 15 septembre 2022, BA.5 (tous sous-lignages inclus) représentait 95 % des séquences interprétables lors de l'enquête Flash S 33 (16/08) (4). En parallèle, au 29 août 2022, 75,4 % des 18 ans et plus et 85,3 % des plus de 65 ans avaient reçu une dose de rappel et seuls 32,9 % des 60-79 ans, 46,2 % des 80 ans et plus, ainsi que 50,8 % des résidents en Ehpad avaient reçu leur seconde dose de rappel parmi les personnes éligibles (selon le délai depuis leur dernière injection)

La méthode de travail est indiquée en Annexe 1.

## 2. Informations générales sur le vaccin Comirnaty bivalent Original/ Omicron BA.1

### 2.1. Caractéristiques du vaccin

#### 2.1.1. Composition

L'ARNm de Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1 15/15 µg se compose de deux messagers (ARNm) simple brin (ou monocaténares), coiffés en 5', et produits par transcription acellulaire *in vitro* à partir des matrices d'ADN correspondantes. L'une de ces ARNm, le tozinameram code pour la protéine Spike (S) virale de la souche originelle (Wuhan) du SARS-CoV-2 l'autre ARNm, le riltozinameram code pour la protéine Spike (S) virale du variant Omicron (BA.1) du SARS-CoV-2.

Les ARNm sont ensuite encapsulés dans une nanoparticule lipidique pour les protéger de la dégradation et favoriser leur pénétration dans la cellule.

Contrairement au vaccin Comirnaty Original, le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est un vaccin à ARNm bivalent, qui cible les souches Wuhan et Omicron BA.1.

#### 2.1.2. Présentations et technique d'administration du vaccin

Le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg se présente sous la forme d'un flacon multidose contenant 6 doses de 0,3 mL chacune. Une dose contient 15 µg de riltozinameram et 15 µg de tozinameram.

Le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg s'administre en injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde.

#### 2.1.3. Conservation

Le flacon congelé peut être conservé 12 mois entre – 90 °C et – 60 °C.

Sa décongélation est réalisée en le plaçant entre 2 °C et 8 °C pendant six heures ou à température ambiante (jusqu'à 30 °C) pendant 30 minutes.

Une fois décongelé, le flacon peut être conservé dix semaines entre 2 °C et 8 °C dans la limite des 12 mois de conservation.

Avant utilisation, les flacons non ouverts peuvent être conservés pendant un maximum de douze heures entre 8°C et 30 °C.

Les données de stabilité indiquent que le flacon non ouvert reste stable sur une durée allant jusqu'à :

- 10 semaines lorsqu'il est conservé à des températures de -2°C à 2°C, dans la limite des dix semaines de conservation entre 2° C et 8 °C.

Un total de 24 heures lorsqu'il est conservé à des températures de 8 °C à 30 °C, dont un maximum de 12 heures après la première ponction.

Pas de dilution avant l'utilisation.

## 2.2. Autorisation de mise sur le marché

### 2.2.1. Indications

Le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est indiqué pour l'immunisation active contre la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les individus âgés de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la Covid-19.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

### 2.2.2. Posologie et schéma vaccinal

#### Primovaccination :

Le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est indiqué uniquement chez les personnes ayant déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la Covid-19

Pour plus de détails sur le schéma de primovaccination pour les personnes âgées de 12 ans et plus, se référer au résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour Comirnaty 30 µg/dose dispersion injectable (5).

#### Dose de rappel :

Un intervalle d'au moins trois mois doit être respecté entre l'administration de Comirnaty Original/Omicron BA. Et la dernière dose de vaccin contre la Covid-19 reçue précédemment.

La dose de Comirnaty Original/Omicron BA.1 est de 0,3mL à administrer par voie intramusculaire.

### 2.2.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 des RCP (5).

### 2.2.4. Précautions d'emploi

#### 2.2.4.1. Grossesse

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant la grossesse.

Cependant, un grand nombre de données observationnelles chez les femmes enceintes vaccinées par le vaccin Comirnaty initialement approuvé au cours du deuxième et du troisième trimestre de grossesse n'a pas mis en évidence de conséquences néfastes pour la grossesse. Bien que les données sur l'issue des grossesses après une vaccination au cours du premier trimestre de grossesse soient limitées, aucune augmentation du risque de fausse couche n'a été observée. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. Étant donné que les différences entre les produits se limitent à la séquence de la protéine Spike et qu'il n'existe aucune différence cliniquement significative en termes de réactogénicité, Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant la grossesse.

#### 2.2.4.2. Allaitement

Aucune donnée n'est encore disponible concernant l'utilisation de Comirnaty Original/Omicron BA.1 pendant l'allaitement.



Cependant, aucun effet sur le nouveau-né/nourrisson allaité n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite au vaccin est négligeable. Les données observationnelles chez les femmes ayant allaité après la vaccination par le vaccin Comirnaty initialement approuvé n'ont pas mis en évidence de risque d'effets indésirables chez les nouveau-nés/nourrissons allaités. Comirnaty Original/Omicron BA.1 peut être utilisé pendant l'allaitement.

#### 2.2.4.3. Fertilité

Les études sur les animaux n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction (voir section 5.3 des RCP) (5).

#### 2.2.4.4. Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Comirnaty Original/Omicron BA.1 chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies.

#### 2.2.4.5. Population âgée

Aucun ajustement de dosage n'est nécessaire pour les personnes âgées de 65 ans et plus.

### 2.2.5. Co-administration

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

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

### 2.2.6. Interchangeabilité

L'interchangeabilité de Comirnaty Original/Omicron BA.1 avec d'autres vaccins Covid-19 n'a pas été étudiée.

## 2.3. Présentation des données disponibles

### 2.3.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent (Original et BA.1)

Le développement clinique du vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1 15/15 µg) repose essentiellement sur deux essais cliniques, randomisés en aveugle. Ces essais visent principalement à évaluer l'immunogénicité et la tolérance du vaccin bivalent chez les sujets de 55 ans et plus ayant été vaccinés avec trois doses (primovaccination à deux doses et une dose de rappel) de Comirnaty (souche Wuhan) (cf. Tableau 1).

- **Sous-étude E:** Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé. **L'objectif est d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin bivalent (Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15) en termes de réponse immune humorale contre le SARS-CoV-2.** Les individus sélectionnés avaient participé précédemment à l'essai de phase III lors duquel ils avaient complété le schéma de primovaccination (deux doses), ils avaient ensuite été randomisés (Substudy A) pour recevoir la 3<sup>e</sup> dose (30 µg et 60 µg) six mois après la seconde dose. Au total, 1 841 adultes de 55 ans



et plus ayant déjà reçu trois doses de vaccin Comirnaty Original 30 µg ont été inclus dans cette sous-étude. Les participants ont été distribués dans six bras :

- Vaccin de référence : Comirnaty Original 30 µg
- Comirnaty Original 60 µg
- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg
- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg

Les résultats présentés dans ce document correspondent à ceux obtenus entre le 22 février et le 16 mai 2022 et n'incluent que les adultes de 55 ans et plus. La partie de la sous-étude E sur les 18-55 ans ayant commencé plus tard, les premiers résultats dans cette tranche d'âge seront disponibles dans les prochaines semaines.

- **Sous-étude D:** Il s'agit d'une étude de phase III randomisée **qui vise à évaluer l'immunogénicité et la tolérance du Comirnaty Omicron BA.1 30 µg versus Comirnaty Original 30 µg** chez les adultes qui ont reçu trois doses du vaccin Comirnaty Original 30 µg. Au total, 640 adultes de 18 et 55 ans (qui ont participé dans la sous-étude A) ont été inclus dans cet essai. Les données disponibles sont celles publiées par le laboratoire le 11 mars 2022. Cet essai est présente dans les Annexes 2 et 5.

Tableau 1 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent Comirnaty/Omicron BA.1

Essai clinique	Sous-étude E	Sous-étude D
Pays	États-Unis	États-Unis et Afrique du Sud
Phase	Phase III	Phase III
Population d'étude	1 840 adultes de plus de 55 ans ayant reçu trois doses de Comirnaty Original 30 µg (la dose la plus récente avait été administrée de 5 à 12 mois avant la randomisation).	640 adultes de 18 et 55 ans ayant reçu trois doses de Comirnaty Original 30 µg (la dose la plus récente avait été administrée de 3 à 6 mois avant la randomisation).
Période d'inclusion	22 février, en cours	24 janvier, en cours
Schéma vaccinal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Comirnaty Original 60 µg</li> <li>- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg</li> <li>- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg</li> <li>- Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg.</li> <li>- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg).</li> </ul>	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg
Bras contrôle	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 30 µg

## Conclusions

Le développement clinique du vaccin bivalent repose essentiellement sur deux essais cliniques contrôlés, randomisés :

- La sous-étude E menée aux États-Unis chez 1 840 adultes de plus de 55 ans ayant reçu précédemment trois doses du Comirnaty Original 30 µg compare un rappel par cinq vaccins monovalents (à 30 µg et 60 µg) et bivalents (à 15/15 et 30/30 µg) au vaccin Comirnaty Original 30 µg.
- La sous-étude D portant sur 640 participants de 18 à 55 ans vise à compléter les données d'immunogénicité et de tolérance, obtenues de la sous-étude E. Cet essai compare le vaccin Comirnaty Omicron 30 µg avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg (cf. Annexe 2 et 5).

Les études sont en cours de réalisation et les résultats présentés correspondent aux données obtenues un mois après l'administration de la quatrième dose dans une population ayant précédemment reçu un schéma de primovaccination + rappel homologue avec Comirnaty Original 30 µg.

## 2.3.2. Données d'immunogénicité

Les données d'immunogénicité reposent sur deux essais cliniques : la sous-étude E et D (cf. Panorama des études).

### 2.3.2.1. Sous-étude E

#### Design de l'étude :

L'évaluation de l'immunogénicité conférée par l'administration d'une quatrième dose de vaccins dans les différents bras de la sous-étude E en comparaison avec le vaccin Comirnaty monovalent Original 30 µg repose sur plusieurs objectifs (cf. Tableau 2).

L'objectif principal est le ratio de moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants (RMG) (étude de supériorité) et le taux de séroréponse (étude de non-infériorité) contre le sous-variant Omicron BA.1.

L'objectif secondaire consiste à démontrer d'une part la supériorité en termes de titres d'anticorps neutralisants (RMG) et la non-infériorité en termes de taux de séroréponse contre la souche originale Wuhan, et d'autre part la « super » supériorité concernant les titres d'anticorps neutralisants et la non-infériorité quant à la séroréponse contre Wuhan.

Le protocole de la sous-étude E prévoit également d'étudier d'autres objectifs exploratoires afin de décrire la réponse immunitaire conférée par les vaccins contre la souche Wuhan et les principaux variants ayant émergé depuis le début de la pandémie.

Tableau 2 : Objectifs d'immunogénicité principaux, secondaires et exploratoires. Sous-étude E.

Objectif	Critère de jugement
<b>Objectifs principaux</b>	
Démontrer la supériorité <sup>a</sup> concernant les titres d'anticorps neutralisants et la non-infériorité <sup>b</sup> quant à la séroréponse <sup>c</sup> contre BA.1 <b>Intervention</b> : Vaccin Comirnaty Original 30 µg, Vaccin Comirnaty Original 60 µg, Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ; Comirnaty Omicron BA.1 60 µg ; Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ; Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg.	- Le ratio de moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 (RMG) - Différence de taux de séroréponse.
<b>Objectifs secondaires</b>	
Démontrer la supériorité concernant les titres d'anticorps neutralisants et la non-infériorité <sup>c</sup> quant à la séroréponse contre Wuhan. <b>Intervention</b> : Comirnaty Original 30 µg, Vaccin Comirnaty Original 60 µg, Vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg.	- RMG contre Wuhan - Différence de taux de séroréponse.
Démontrer la « super » supériorité <sup>d</sup> concernant les titres d'anticorps neutralisants et la non-infériorité quant à la séroréponse contre Wuhan. <b>Intervention</b> : Comirnaty Original 30 µg ; Comirnaty Original 60 µg ; Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, Comirnaty Omicron BA.1 60 µg ; Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 ; Vaccin Comirnaty/Omicron BA.1 30/30 µg	- RMG contre BA.1 - Différence de taux de séroréponse.
<b>Objectifs exploratoires</b>	
Décrire la réponse immunitaire des vaccins	- RMG contre BA.1 et Wuhan - Rapport des moyennes géométriques de titres d'anticorps neutralisants (GMFR -

Objectif	Critère de jugement
<b>Intervention</b> : Comirnaty Original 30 µg ; Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, Comirnaty Omicron BA.1 60 µg ; Comirnaty Original/Omicron BA.1 15 /15 µg ; Comirnaty Original Omicron BA.1 30/30 µg.	<i>Geometric mean fold-rise</i> ) avant et après la vaccination. - Taux de participants ayant une séroréponse <sup>f</sup>
Décrire la réponse immune contre Wuhan et les VOC <sup>e</sup> chez les participants sentinelles.  <b>Intervention</b> : Comirnaty Original 30 µg ; Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ; Comirnaty Omicron BA.1 60 µg ; Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ; Comirnaty Omicron/BA.1 30/30 µg.	- RMG contre Wuhan et les VOC

- a. La simple supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMR est supérieure à 1  
b. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC (95 %) du taux de la séroréponse est supérieure à -5  
c. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMR est supérieure à 0,67 (1,5 — fold criterion) et l'estimation ponctuelle du GMR est supérieure ou égale à 0,8 après ajustement pour multiplicité.  
d. La « super » supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMR est supérieure à 1,5  
e. Variants of Concern  
f. La séroréponse est définie comme l'atteinte de  $\geq 4$ -fold-rise. Si la mesure avant la vaccination est inférieure à LLOQ et si la mesure post vaccination est  $\geq 4$  xLLOQ. On considère donc une séroréponse.

**Source** : Tableau 1. *Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022*

En premier lieu, 1846 participants ont été éligibles pour la randomisation (environ 306 sujets dans chacun des six bras d'intervention). L'analyse d'immunogénicité a principalement été établie sur deux cohortes (cf. Tableau 3). La **cohorte élargie (sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité)** a été constituée de six bras d'intervention, dans lesquels, environ 230 participants de 55 ans et plus ont été randomisés dans chaque groupe. La cohorte principale d'analyse est celle qui n'a inclus que les personnes sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin. Au total, 1 112 personnes ont été incluses dans cette cohorte.

La **cohorte sentinelle a inclus** 120 participants de 55 ans et plus (environ 20 personnes dans chaque bras d'intervention) qui ont été randomisés et suivis jusqu'à un mois après la vaccination. Dans cette population, des analyses contre d'autres variant ont été effectués. Pour l'analyse de l'immunogénicité, six participants ont été exclus, car ils ne disposaient pas d'au moins un résultat valide dans les 28 à 42 jours suivant la vaccination (cf. Tableau 3).

**Tableau 3 : Population d'analyse pour l'immunogénicité. Sous-étude E**

Groupe d'intervention	Disposition de sujets <sup>a</sup>		Cohorte élargie (sous-groupe pour l'analyse d'immunogénicité) <sup>b</sup>				Cohorte sentinelle <sup>c</sup>	
	N	%	N sans infection	N avec infection	Total	%	N	%
Comirnaty Original 30 µg	306	16,6	182	39	221	16,8	19	16,7
Comirnaty Original 60 µg	302	16,4	198	22	220	16,7	20	17,5
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	308	16,7	180	43	223	16,9	20	17,5
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	308	16,7	185	34	219	16,6	20	17,5
Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg	306	16,6	186	30	216	16,4	16	14
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	316	17,1	181	36	217	16,5	19	16,7
<b>Total</b>	<b>1 846</b>	<b>100</b>	<b>1 112</b>	<b>204</b>	<b>1 316</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

a. 13 participants retirés

b. 29 participants ont été exclus

c. 6 participants ont été exclus

Source : Tableaux 3, 6, 8, 10 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

## Résultats d'immunogénicité (Cohorte élargie – sous-groupe de population pour l'analyse d'immunogénicité) :

### 1. RMG contre Omicron BA.1 :

Chez la population sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, on note que (cf. Tableau 4) :

- ➔ Les RMG étaient de 2,23 (IC 95 % : 1,65 ; 3) pour les participants ayant **reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg** et de 3,15 (IC 95 % : 2,38 ; 4,16) pour les adultes ayant reçu le **vaccin Comirnaty Omicron BA.1 60 µg**.
- ➔ Les RMG étaient de 1,56 (IC 95 % : 1,17 ; 2,08) chez les personnes ayant reçu le **vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg** et de 1,97 (IC 95 % : 1,45 ; 2,68) chez les adultes vaccinés avec le vaccin **Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg**.

On note que la « super » supériorité a été atteinte pour le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (borne inférieure de l'IC à 95 % de RMG de 2,38) et une simple supériorité a été démontrée pour le vaccin bivalent 15/15 µg (borne inférieure de l'IC à 95 % de RMG était de 1,17).

Dans la population avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, les RMG sont inférieurs à ceux observés dans la population sans antécédent d'infection retenue pour l'analyse principale (cf. Tableau 34 en Annexe 3). Néanmoins, la supériorité contre Omicron BA.1 a été démontrée dans le groupe vacciné avec le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg (1,72 [1,27 ; 2,32]) et la non-infériorité a été démontrée contre Omicron BA.1 avec le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (RMG : 1,33 [1,00 ; 1,78]).

### 2. RMG contre Wuhan :

**Dans la population sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2** jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, on observe que le RMG était plus élevé dans le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg (cf. Tableau 4) :

- **Groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 0,99 (IC 95 % : 0,82 ; 1,20).**
- Groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 1,30 (IC 95 % : 1,70 ; 1,57).

**Chez les participants avec et sans preuve d'infection antérieure** par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, le RMG était inférieur par rapport à la population sans preuve d'infection (Annexe 3, cf. Tableau 34) :

- **Groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 0,94 (IC 95 % : 0,78 ; 1,14).**
- Groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 1,27 (IC 95 % : 1,04 ; 1,54).

Une simple supériorité contre Omicron BA.1 en termes de titres d'anticorps neutralisants a été démontrée pour le Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg en comparaison avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg

Les vaccins bivalents ont montré une non-infériorité contre Wuhan : les bornes inférieures des RMG contre le variant ancestral étaient supérieures à 0,67 (1,5- fold criterion).

Tableau 4 : MGT et RMG contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.

Groupe	n <sup>a</sup>	MGT <sup>b</sup> (IC 95 % bilatéral)	RMG (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA.1 (NT50)</b>			
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>163</b>	<b>455,8 (365,9 ; 567,6)</b>	<b>Comparateur</b>
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	169	1 014,5 (825,6 ; 1 246,7)	2,23 (1,65 ; 3)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	174	1 435,2 (1 208,1 ; 1 704,8)	3,15 (2,38 ; 4,16)
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>178</b>	<b>711 (588,3 ; 859,2)</b>	<b>1,56 (1,17 ; 2,08)</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	175	900,1 (726,3 ; 1 115,6)	1,97 (1,45 ; 2,68)
Total	859		
<b>Wuhan (NT50)</b>			
Comirnaty Original 30 µg	182	5 998,1 (5 223,6 ; 6 887,4)	
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>186</b>	<b>5 933,2 (5 188,2 ; 6 785,2)</b>	<b>0,99 (0,82 ; 1,20)</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	180	7 816,9 (6 820,7 ; 8 958,6)	1,30 (1,70 ; 1,58)
Total	548		

<sup>a</sup> Nombre de participants ayant des résultats validés au le moment d'évaluation.

<sup>b</sup> moyenne géométrique de titres d'anticorps

Source : Tableau 12 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

### 3. Différence de taux de séroréponse contre Omicron BA.1 :

Dans la population sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, les différences de taux de séroréponse étaient plus importantes dans les groupes de vaccins bivalents. Des différences de taux de séroréponse similaires dans les deux groupes bivalents sont observées (cf. Tableau 5) :

- **Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 14,6 % (IC 95 % : 4 % ; 24,9 %).**
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 10,9 % (IC 95 % : 0,1 % ; 21,4 %).

Les deux groupes bivalents ont montré une non-infériorité, car les bornes inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont supérieures à -5 %. Cependant, les personnes ayant reçu le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg ont présenté un taux de séroréponse inférieur à celui des adultes ayant reçu le vaccin bivalent 15/15 µg.

Le **taux de séroréponse chez la population avec et sans preuve d'infection** antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration de la 4<sup>e</sup> dose était similaire par rapport aux adultes vaccinés sans preuve d'infection (cf. Annexe 2, Tableau 35) :

- **Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 14,7 % (IC 95 % : 4,8 % ; 24,3 %).**
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 11,4 % (IC 95 % : 1,4 % ; 21,1 %).

Les deux groupes bivalents ont montré une non-infériorité contre Omicron BA.1 : les bornes inférieures de l'intervalle de confiance à 95 % sont supérieures à -5 %.

Tableau 5 : Différence de taux de séroréponse Omicron BA.1 chez les participants (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin

Groupe	N <sup>a</sup>	Taux de Séroréponse		Différence de taux de séroréponse	
		n <sup>b</sup>	% (IC bilatéral 95 %)	%	IC 95 % bilatéral
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>149</b>	<b>85</b>	<b>57 (48,7 ; 65,1)</b>		<b>Comparateur</b>
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	163	125	76,7 (69,4 ; 82,9)	19,6	9,3 ; 29,7
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	166	143	86,1 (79,9 ; 91,0)	29,1	19,4 ; 34,8
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>169</b>	<b>121</b>	<b>71,6 (64,2 ; 78,6)</b>	<b>14,6</b>	<b>4 ; 24,9</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	162	110	67,9 (60,1 ; 75)	10,9	0,1 ; 21,4
Total	809	584			

<sup>a</sup> Nombre de participants ayant obtenu des résultats d'analyse valides pour l'analyse spécifique au point de prévacination et au point d'échantillonnage. Cette valeur est le dénominateur du calcul du pourcentage.

<sup>b</sup> Nombre de participants ayant une séroréponse un mois après la vaccination

Source : Tableau 14 *Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022*

#### 4. Moyenne géométrique de titres d'anticorps (MGT) contre Omicron BA.1 et Wuhan :

**Concernant le variant Omicron BA.1**, (cf. Tableau 6, des MGT plus élevées ont été observées dans les deux groupes Comirnaty Omicron BA.1 (1 014 [825,6 ; 1 246,7] et 1 435,2 [1 208 ; 1 704] pour les vaccins Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et 60 µg respectivement) par rapport à Comirnaty Original 30 µg (455,8 [365,9 ; 567,6]). La MGT chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était de 711 (IC 95 % : 588,3 ; 859), tandis que chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg, la MGT était de 455,8 (IC 95 % : 365,9 ; 567,6).

**Concernant le variant Wuhan**, le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg a montré une MGT similaire (5 933,2 [5 188,2 ; 6 785]) par rapport à Comirnaty Original 30 µg (5 998,1 [5 223,6 ; 6 887,4]). Les personnes vaccinées avec le vaccin Comirnaty Original Omicron BA.1 30/30 µg ont présenté une MGT de 6 726 (IC 95 % : 5 832,9 ; 7 756,6) et les personnes vaccinées avec Comirnaty Original 30 µg ont présenté une MGT de 5 998,1 (IC 95 % : 5 223,6 ; 6 887,4).

Les MGT contre BA.1 étaient plus élevés chez les personnes vaccinées avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg que chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg. En revanche, on observe des MGT contre Wuhan similaires chez les personnes ayant reçu le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et chez les personnes vaccinées avec Comirnaty 30 µg.



Tableau 6 : Moyennes géométriques de titres d'anticorps (MGT) chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) avec ou sans preuve d'infection antérieure pas le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (4<sup>e</sup> dose).

Point d'évaluation	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA.1 30 µg		Comirnaty Omicron BA.1 60 µg		Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	
	n <sup>a</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)	n <sup>b</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)	n <sup>c</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)	n <sup>d</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)	n <sup>e</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)	n <sup>f</sup>	MGT IC 95 %(bilatéral)
<b>Omicron BA.1 NT50</b>												
Prévaccination	167	67,5 (52,9 ; 86,3)	188	96,6 (76,7 ; 121,7)	174	70,8 (57,4 ; 87,4)	174	68,6 (54,3 ; 86,8)	177	76,7 (61,1 ; 96,1)	168	81,9 (63,9 ; 104,9)
<b>Postvaccination</b>	<b>163</b>	<b>455,8</b> <b>(365,9 ; 567,6)</b>	<b>185</b>	<b>727,3</b> <b>(606,0 ; 872,9)</b>	<b>169</b>	<b>1 014,5</b> <b>(825,6 ; 1 246,7)</b>	<b>176</b>	<b>1 435</b> <b>(1 208 ; 1 704)</b>	<b>178</b>	<b>711</b> <b>(588,3 ; 859)</b>	<b>175</b>	<b>900,1</b> <b>(726,3 ; 1 115,6)</b>
<b>Wuhan NT50</b>												
Prévaccination	179	1 389 (1 142,1 ; 1 689,5)	197	1 429 (1 193,4 ; 1 711)	176	1 083,7 (896,1 ; 1 310,7)	182	1 345,6 (1 120,1 ; 1 616,5)	186	1 387,1 (1 158 ; 1 660,2)	179	1 396,7 (1 149,9 ; 1 696,3)
<b>Postvaccination</b>	<b>182</b>	<b>5 998,1</b> <b>(5 223,6 ; 6 887,4)</b>	<b>198</b>	<b>7 708</b> <b>(6 772,3 ; 8 774,7)</b>	<b>180</b>	<b>5 539</b> <b>(4 715 ; 6 506,9)</b>	<b>184</b>	<b>6 726</b> <b>(5 832,9 ; 7 756,6)</b>	<b>186</b>	<b>5 933,2</b> <b>(5 188,2 ; 6 785)</b>	<b>180</b>	<b>7 816</b> <b>(6 820 ; 8 958,6)</b>

a, b, c, d, e, f Nombre de participants qui ont des résultats validés pour le moment d'évaluation.

Source : Tableau 16 *Substudy E Interim Report. Pfizer*. Mai 2022

## Résultats d'immunogénicité (Cohorte sentinelle) :

### 1. MGT contre Omicron BA.1, Wuhan et Delta :

Chez les participants de la cohorte sentinelle sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, des MGT similaires ont été constatées contre les trois variants chez les participants vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg par rapport aux MGT observées dans le groupe bivalent 30/30 µg (cf. Tableau 7) :

- Omicron BA.1 : 1 356,1 (IC 95 % : 655,9 ; 2 803,6) vs 922,7 (IC 95 % : 571,9 ; 1 488,6).
- Wuhan : 2 560 (IC 95 % : 1 492,8 ; 4 390) vs 1 522,2 (IC 95 % : 1 071,6 ; 2 162,2).
- Delta : 2 873 (IC 95 % : 1 527,1 ; 5 407,2) vs 1 436,8 (IC 95 % : 912,4 ; 2 262,5).

Ces résultats nécessitent, toutefois, d'être confirmés par d'autres données, compte tenu des faibles effectifs dans tous les groupes d'intervention, notamment dans le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (n=12).

### 2. MGT contre les sous-lignages d'Omicron :

Chez les participants de 55 ans et plus sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (cf. Tableau 8) :

- **Les MGT contre le sous-lignage BA.1** étaient similaires dans les groupes Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et bivalent 30/30 µg : 771,3 (IC 95 % : 387,9 ; 1 533,6) et 678,1 (IC 95 % : 394,1 ; 1166,6).
- Le groupe bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg a présenté une **MGT contre BA.2** similaire à celle observée dans le groupe bivalent à 30/30 µg : 560 (IC 95 % : 305 ; 1 028,6) vs 419 (IC 95 % : 255,9 ; 686).
- **Les MGT contre BA.4/BA.5** chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 et chez les personnes qui ont reçu Comirnaty Original 30 µg étaient similaires : 226,3 (IC 95 % : 120,7 ; 424,1) contre 110,9 (IC 95 % : 67,9 ; 180,9). Il faut noter que les MGT contre BA.4/ BA.5 étaient les plus faibles dans tous les bras d'intervention par rapport aux autres sous-lignages.

Il faut à nouveau souligner les très faibles effectifs de chaque bras d'intervention (n<15). Ces données présentent une trop faible puissance pour mettre en évidence l'effet du vaccin contre les sous-variants. Elles doivent donc être interprétées avec précaution.

Tableau 7 : MGT chez les adultes de 55 et plus (Cohorte Sentinelle) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (4<sup>e</sup> dose).

Point d'évaluation	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA.1 30 µg		Comirnaty Omicron 60 µg		Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	
	n	MGT (IC 95 %)	n	MGT (IC 95 %)	n	MGT (IC 95 %)	n	MGT (IC 95 %)	n	MGT (IC 95 %)	n	MGT (IC 95 %)
<b>Omicron BA.1 NT50 (FFRNT)</b>												
Prévaccination	17	52,1 (31,1 ; 87,5)	20	63,9 (29 ; 140,7)	17	47,1 (23,1 ; 96,1)	18	52,4 (27 ; 101,6)	12	100,8 (68,2 ; 149)	18	52,4 (30,7 ; 89,3)
<b>Postvaccination</b>	<b>17</b>	<b>614,4</b> <b>(311,8 ; 1210,6)</b>	<b>20</b>	<b>485</b> <b>(301,5 ; 780,2)</b>	<b>17</b>	<b>602</b> <b>(295,0 ; 1 228,7)</b>	<b>18</b>	<b>996,6</b> <b>(495,4 ; 2 004,8)</b>	<b>12</b>	<b>1 356,1</b> <b>(655,9 ; 2 803,6)</b>	<b>18</b>	<b>922,7</b> <b>(571,9 ; 1 488,6)</b>
<b>Wuhan NT50 (FFRNT)</b>												
Prévaccination	17	208,6 (106,9 ; 406,9)	20	255,5 (127,0 ; 513,8)	17	221,7 (119,8 ; 410,3)	18	226,3 (114,7 ; 446,3)	12	369,7 (232,4 ; 588,2)	18	172,8 (105,2 ; 283,9)
<b>Postvaccination</b>	<b>17</b>	<b>1 810</b> <b>(946,3 ; 3467,7)</b>	<b>20</b>	<b>1718,5</b> <b>(1174,6 ; 2514,1)</b>	<b>17</b>	<b>962,2</b> <b>(520,3 ; 1 779,4)</b>	<b>18</b>	<b>1522,2</b> <b>(809,2 ; 2 863,4)</b>	<b>12</b>	<b>2560</b> <b>(1492,8 ; 4 390)</b>	<b>18</b>	<b>1 522,2</b> <b>(1071,6 ; 2 162,2)</b>
<b>Delta NT50 (FFRNT)</b>												
Prévaccination	17	150,5 (78,1 ; 289,9)	20	234,3 (113,5 ; 420,1)	17	208,6 (103,5 ; 420,1)	18	217,7 (118,8 ; 398,9)	12	329,4 (205,1 ; 529)	18	154 (90,5 ; 262)
<b>Postvaccination</b>	<b>17</b>	<b>1 668,4</b> <b>(870,8 ; 3 196,7)</b>	<b>20</b>	<b>982</b> <b>(490,3 ; 1966,7)</b>	<b>17</b>	<b>982</b> <b>(490,3 ; 1966,7)</b>	<b>18</b>	<b>1 741</b> <b>(929,25 ; 3 264,2)</b>	<b>12</b>	<b>2 873,5</b> <b>(1 527,1 ; 5 407,2)</b>	<b>18</b>	<b>1 436,8</b> <b>(912,4 ; 2 262,5)</b>

Source : Tableau 14.73 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

Tableau 8 : MGT contre les sous-lignages Omicron chez les participants (cohorte sentinelle) de 55 et plus sans évidence d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.

Sous-lignage	Comirnaty Original 30 µg (n =17)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n=17)	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (n=18)	Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (n=13)	Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg (n=18)
	MGT (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)	MGT (IC 95 %)
BA.1	425 (226,6 ; 799,9)	501,1 (231,8 ; 1083,4)	822 (403,6 ; 1674,3)	771,3 (387,9 ; 1533,6)	678,1 (394,1 ; 1166,6)
BA.2	384,4 (223,5 ; 661,3)	245,5 (123,6 ; 487,4)	470,3 (232,6 ; 951,0)	560,1 (305 ; 1028,6)	419 (255,9 ; 686)
BA.2.12.1	354,3 (200,5 ; 626,4)	294,9 (134,8 ; 645,4)	443,9 (227,1 ; 867,6)	575,3 (292,8 ; 1130,2)	461,3 (279,9 ; 760,4)
<b>BA.4/ BA.5</b>	<b>110,9</b> <b>(67,9 ; 180,9)</b>	<b>78,4</b> <b>(42,8 ; 143,7)</b>	<b>145,3</b> <b>(74,7 ; 282,8)</b>	<b>226,3</b> <b>(120,7 ; 424,1)</b>	<b>137,2</b> <b>(77,3 ; 243,5)</b>

Source : Tableau 25 Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022

3. GMFR (*Geometric mean fold-rise* ou Rapport des moyennes géométriques de titres neutralisants d'anticorps avant et après la vaccination) contre les variants Omicron BA.1, Wuhan et Delta :

Dans la cohorte sentinelle, les GMFR constatées avant la vaccination et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, sont les suivants (cf. Annexe 3, Tableau 37) :

- **Les GMFR contre BA.1** dans le groupe du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et dans le groupe Comirnaty Original 30 µg étaient similaires (13,5 [6,2 ; 29,4] et 11,8 [6,9 ; 20,3]).
- **Les GMFR contre Wuhan** étaient également semblables chez les personnes vaccinées avec Comirnaty Original/Omicron 15/15 et chez les personnes vaccinées avec Comirnaty Original 30 µg (6,9 [4,1 ; 11,7] et 8,7 [5,5 ; 13,8]).
- **Les GMFR contre Delta** chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg et chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg étaient de : 11,1 (IC 95 % : 7,2 ; 17) vs 8,7 (IC 95 % : 4,6 ; 16,6) respectivement.

4. Taux de séroréponse contre Omicron BA.1, Wuhan et Delta :

On observe des taux de séroréponse contre les variants Omicron, Wuhan et Delta similaires entre les bras de la cohorte sentinelle. On note que les taux varient en fonction des variants (cf. Annexe 3, Tableau 36) :

- **Concernant le variant Omicron BA.1** : entre 88,2 % (IC 95 % : 63,6 ; 98,5) et 100 % (IC 95 % : 81,5 ; 100) pour les groupes Comirnaty Original 30 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg respectivement. Le taux de séroréponse chez les participants qui ont reçu le vaccin bivalent 15/15 µg était de 91,7 (61,5 ; 99,8).
- **Concernant variant Wuhan** : entre 58,8 % (IC 95 % : 32,9 ; 81,6 %) chez les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et 94,4 % (IC 95 % : 72,7 ; 99,9 %) chez les

adultes qui ont reçu le Comirnaty Original/Omicron BA. 30/30 µg. On note que le taux de séroréponse chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était de 75 % (IC 95 % : 42,8 % ; 94,5 %).

- **Concernant le variant Delta** : entre 58,8 % (IC 95 % : 32,9 ; 81,6) et 100 % (IC 95 % : 81,5 ; 100) pour les groupes Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg. En revanche, le groupe Bivalent 15/15 µg a présenté un taux de 66,7 % (IC 95 % : 34,9 ; 30,1).

Compte tenu des faibles effectifs inclus dans la cohorte sentinelle, notamment dans le bras vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 30 µg (n=13), la probabilité de mettre en évidence un effet du vaccin contre les sous-variants est faible. Les résultats doivent alors être interprétés avec précaution. Les MGT contre BA.4/ BA.5 étaient les plus faibles dans tous les bras d'intervention par rapport aux autres sous-lignages.

## Analyses selon les antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 (Cohorte élargie, sous-groupe de population pour l'analyse d'immunogénicité)

### 1. MGT contre Omicron BA.1

Dans tous les bras d'intervention, les personnes antérieurement infectées par le SARS-CoV-2 ont montré des MGT plus importantes que les personnes sans antécédent d'infection.

On observe dans le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg une MGT plus importante chez les infectés antérieurement par le SARS-CoV-2 que chez les non-infectés : 3 169,8 (IC 95 % : 2 130,9 ; 4 715,2) vs 729,7 (IC 95 % : 602,7 ; 883,5) respectivement (cf. Tableau 9).

Tableau 9 : MGT contre Omicron BA.1 selon les antécédents d'infection des participants de 55 ans et plus (Cohorte élargie, sous-groupe de population pour l'analyse d'immunogénicité).

Groupe	Antécédents positifs <sup>a</sup>		Antécédents négatifs.	
	n	MGT (IC 95 bilatéral)	n	MGT (IC 95 bilatéral)
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>31</b>	<b>4 456,0 (2 976,7 ; 6 670,5)</b>	<b>170</b>	<b>468,5 (377,3 ; 581,8)</b>
Comirnaty Original 60 µg	15	2 738,0 (1 146,5 ; 6 538,7)	190	746,5 (623,4 ; 893,8)
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	36	5 338,3 (4 000,7 ; 7 123,0)	175	1 014,0 (829,0 ; 1 240,3)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	29	6 834,3 (4 661,4 ; 10 020,0)	179	1 483,7 (1 248,6 ; 1 763,2)
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>27</b>	<b>3 169,8 (2 130,9 ; 4 715,2)</b>	<b>180</b>	<b>729,7 (602,7 ; 883,5)</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	26	5 242,5 (3 645,7 ; 7 538,9)	182	916,8 (744,4 ; 1 129,1)

a. Participants ayant une preuve d'infection antérieure : sérologie nucléocapside positive à l'inclusion ou détection du virus par le passé avant l'inclusion.

Source : Tableau 14.21 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

Des informations complémentaires sur l'analyse de sous-groupe sont décrits dans l'Annexe 4.

### 2. MGT contre Wuhan

Les **personnes antérieurement infectées par le SARS-CoV-2** ont présenté des MGT contre Wuhan plus importantes par rapport aux personnes non-infectées, notamment chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg et le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (cf. Tableau 10). Les personnes antérieurement infectées et vaccinées avec Comirnaty Original 30 µg ont présenté une MGT contre Wuhan similaire (22 762,8 [16 867,5 ; 30 718,6]) à celle des personnes antérieurement infectées ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (17 937,8 [12 376,2 ; 25 998,6]) :

Tableau 10 : MGT contre Wuhan selon les antécédents d'infection des participants de 55 ans et plus (Cohorte élargie, sous-groupe de la population pour l'analyse d'immunogénicité).

Groupe	Antécédents positifs <sup>a</sup>		Antécédents négatifs	
	n	MGT (IC 95 bilatéral)	n	MGT (IC 95 bilatéral)
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>31</b>	<b>22 762,8 (16 867,5 ; 30 718,6)</b>	<b>190</b>	<b>6 137,7 (5 354,8 ; 7 035,1)</b>
Comirnaty Original 60 µg	17	13 985,0 (8 264,8 ; 23 664,1)	203	7 887,4 (6 936,2 ; 8 969,0)
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	36	20 364,4 (15 990,4 ; 25 934,9)	186	5 513,7 (4 710,8 ; 6 453,4)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	29	31 262,4 (22 505,8 ; 43 426,0)	189	6 909,9 (5 969,1 ; 7 999,0)
<b>Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg</b>	<b>28</b>	<b>17 937,8 (12 376,2 ; 25 998,6)</b>	<b>188</b>	<b>6 029,6 (5 268,5 ; 6 900,6)</b>
Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg	28	30 168,9 (21 450,1 ; 42 431,6)	188	7 857,6 (6 873,3 ; 8 983,0)

a. Participants ayant une preuve d'infection antérieure : sérologie nucléocapside positive à l'inclusion ou détection du virus par le passé avant l'inclusion.

Source : Tableau 14.21 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

### 3. Taux de séroréponse contre Omicron BA.1 :

Dans tous les bras d'intervention, **le taux de séroréponse était plus important chez les participants sans antécédent d'infection par rapport aux participants ayant eu un antécédent antérieur par le SARS-CoV-2**, notamment chez les personnes qui ont reçu les vaccins monovalents Omicron BA.1 (cf. Tableau 11). Le taux de séroréponse chez les participants antérieurement infectés qui ont reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était de 34,6 % (IC 95 % : 17,2 ; 55,7), ce taux chez les participants antérieurement infectés vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg était de 23 % (IC 95 % : 9,9 ; 42,3).

Tableau 11 : Taux de séroréponse contre Omicron BA.1 chez les participants de 55 ans et plus selon l'antécédent d'infection

Groupe	Antécédent positif <sup>a</sup>			Antécédent négatif		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>30</b>	<b>7</b>	<b>23,3 (9,9 ; 42,3)</b>	<b>156</b>	<b>90</b>	<b>57,7 (49,5 ; 65,6)</b>
Comirnaty Original 60 µg	15	3	20,0 (4,3 ; 48,1)	180	113	62,8 (55,3 ; 69,9)
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	31	13	41,9 (24,5 ; 60,9)	169	130	76,9 (69,8 ; 83,0)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	25	14	56,0 (34,9 ; 75,6)	170	46	85,9 (79,7 ; 90,7)
<b>Comirnaty Original/ Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>26</b>	<b>9</b>	<b>34,6 (17,2 ; 55,7)</b>	<b>170</b>	<b>122</b>	<b>71,8 (64,4 ; 78,4)</b>
Comirnaty Original / Omicron BA.1 30/30 µg	23	7	30,4(13,2 ; 52,9)	169	115	68,0 (60,4 ; 75,0)

a. Participants ayant une preuve d'infection antérieure : sérologie nucléocapside positive à l'inclusion ou détection du virus par le passé avant l'inclusion.

Groupe	Antécédent positif <sup>a</sup>			Antécédent négatif		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)

b. Nombre de participants ayant obtenu des résultats d'analyse valides pour l'analyse spécifique au point de prévacination et au point d'échantillonnage. Cette valeur est le dénominateur du calcul du pourcentage.

c. Nombre de participants ayant une séroréponse un mois après la vaccination

Source : Tableau 14.24 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

#### 4. Taux de séroréponse contre Wuhan

Si l'on considère l'antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, le taux de séroréponse était inférieur chez les infectés antérieurement (que chez les non-infectés) dans tous les bras d'intervention (cf. Tableau 12). Les participants qui ont reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ont présenté un taux de 25 % (IC 95 % : 10,7 ; 44,9) et les participants vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg ont présenté un taux de séroréponse de 32,3 % (IC 95 % : 16,7 % ; 51,4 %).

Tableau 12 : Taux de séroréponse contre Wuhan chez les participants de 55 ans et plus selon l'antécédent d'infection

Groupe	Antécédents positifs <sup>a</sup>			Antécédents négatifs		
	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)	N <sup>b</sup>	n <sup>c</sup>	% (IC 95 % bilatéral)
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>31</b>	<b>10</b>	<b>32,3 (16,7 ; 51,4)</b>	<b>187</b>	<b>92</b>	<b>49,2 (41,8 ; 56,6)</b>
Comirnaty Original 60 µg	17	2	11,8 (1,5 ; 36,4)	202	119	58,9 (51,8 ; 65,8)
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	36	9	25,0 (12,1 ; 42,2)	182	101	55,5 (48,0 ; 62,8)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	29	14	48,3 (29,4 ; 67,5)	186	107	57,5 (50,1 ; 64,7)
<b>Comirnaty Original/ Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>28</b>	<b>7</b>	<b>25,0 (10,7 ; 44,9)</b>	<b>188</b>	<b>95</b>	<b>50,5 (43,2 ; 57,9)</b>
Comirnaty Original / Omicron BA.1 30/30 µg	28	8	28,6 (13,2 ; 48,7)	186	115	61,8 (54,4 ; 68,8)

a. Participants ayant une preuve d'infection antérieure : sérologie nucléocapside positive à l'inclusion ou détection du virus par le passé avant l'inclusion.

b. Nombre de participants ayant obtenu des résultats d'analyse valides pour l'analyse spécifique au point de prévacination et au point d'échantillonnage. Cette valeur est le dénominateur du calcul du pourcentage.

c. Nombre de participants ayant une séroréponse un mois après la vaccination

Source : Tableau 14.24 *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022



## Conclusions

Dans la sous-étude E, 1 846 adultes âgés de 55 ans et plus ont été randomisés dans six bras d'intervention pour évaluer l'immunogénicité conférée par différentes formulations du vaccin Comirnaty ciblant le variant Wuhan et Omicron BA.1, et dosées à 30 ou 60 µg.

L'immunogénicité a été évaluée selon plusieurs critères de jugement définis par les ratios des moyennes géométriques en titres d'anticorps neutralisants et par les différences des taux de séro-réponse contre BA.1 et Wuhan en comparaison avec les personnes ayant reçu une quatrième dose avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg.

Dans cette étude, le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg a démontré par rapport au vaccin Comirnaty Original 30 µg :

- Une supériorité en termes de RMG contre Omicron BA.1 (1,56 [IC 95 % : 1,17 ; 2,08]) et une non-infériorité en termes de différence de taux de séroréponse ;
- Une non-infériorité contre Wuhan en termes de RMG et de taux de séroréponse ;

Des analyses complémentaires ont été réalisées dans des sous-groupes (moins de 15 participants dans chaque bras d'intervention) sur les autres variants. Les MGT contre les sous-variants BA.4/5 ne permettent pas de conclure une différence de la réponse immune humorale du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg par rapport au vaccin Comirnaty Original 30 µg. Ces analyses exploratoires doivent toutefois être interprétées avec précaution, la probabilité de mettre en évidence un effet du vaccin est faible, compte tenu des faibles effectifs inclus dans la cohorte sentinelle.

En outre, des analyses par sous-groupes ont permis d'apporter des résultats complémentaires à propos du vaccin Comirnaty Original / Omicron BA.1 15/15 µg. Les MGT contre Omicron BA.1 et Wuhan étaient similaires chez les participants présentant un antécédent d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 en comparaison aux personnes sans antécédents d'infection.

## 2.4. Données de tolérance

### 2.4.1. Caractéristiques de la population considérée

Au total, la population sur laquelle a porté l'évaluation de la tolérance a été constituée de 2 481 participants, soit 1 841 dans la sous-étude E et 640 dans la sous-étude D (cf. Annexe 5). Ce document fournit uniquement les données issues de la sous-étude E. L'ensemble des participants inclus dans l'étude avaient reçu au préalable un schéma vaccinal de trois doses de Comirnaty.

Au sein de la sous-étude E, les participants ont reçu soit le vaccin Comirnaty Original (30 µg ou 60 µg), soit le vaccin monovalent Comirnaty Omicron BA.1 (30 µg ou 60 µg), soit le vaccin Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg (ou 30/30 µg) en 4<sup>e</sup> dose. Chacun des six bras de l'étude ont inclus environ 300 participants, répartis par sexe équitablement. L'âge moyen des participants de la sous-étude E était de 67 ans. L'objectif de cette étude était de décrire la sécurité et le profil de tolérance de l'ensemble des bras précités administrés en 4<sup>e</sup> dose à des personnes de 55 ans et plus ayant eu trois doses de Comirnaty préalable (cf. Tableau 13).

Tableau 13 : Sous étude E – Caractéristiques de la population incluse dans l'analyse de tolérance (Safety Set)

Caractéristiques	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 60 µg	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg.	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg.	TOTAL
Effectifs, N	305	302	307	306	305	316	1841
Age moyen	66,4	67,0	67,0	66,9	67,4	67,4	67,0
Sexe masculin, N (%)	145 (47,5)	145 (48,0)	154 (50,2)	153 (50,0)	162 (53,1)	153 (48,4)	912 (49,5)
Sexe féminin, N (%)	160 (52,5)	157 (52,0)	153 (49,8)	153 (50,0)	143 (46,9)	163 (51,6)	929 (50,5)

Source : *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

## 2.4.2. Réactogénicité évaluée sept jours après l'injection

L'évaluation de la réactogénicité a été effectuée par journal électronique dans les sept jours après l'injection. Pour cette évaluation de la réactogénicité, le recueil des événements indésirables (EI) a été centré sur :

- Les réactions locales au site d'injection : douleur, rougeur, gonflement ;
- Les réactions systémiques : fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissement, diarrhée, douleur musculaire, douleur articulaire.

### 2.4.2.1. Réactions locales

Les données présentées ici portent sur la survenue des réactions locales dans les sept jours après l'injection de la 4<sup>e</sup> dose pour chacun des bras vaccins chez les personnes de plus de 55 ans. Dans les différents bras et en particulier dans le bras recevant une deuxième dose de rappel avec Comirnaty Original / Omicron BA.1 15/15 µg, la douleur au site d'injection était l'évènement le plus rapporté (58%), suivi des gonflements (7%) et des rougeurs (7%).

La fréquence de survenue de la douleur au site d'injection était légèrement plus importante chez les participants ayant reçu une dose de vaccin Comirnaty Original 60 µg. La majorité des réactions locales étaient de sévérité légère ou modérée. Les réactions locales sévères étaient rapportées de manière non fréquente dans l'ensemble des bras et aucune réaction de grade quatre n'a été rapportée (cf. Évènements indésirables graves). La survenue médiane des réactions locales était de deux jours. L'ensemble des réactions étaient résolues au bout d'une durée médiane d'un à deux jours (Tableau 14).

Tableau 14 : Fréquences de survenue (en pourcentage) des réactions locales, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (Safety set)

Type de vaccin	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 60 µg	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg
Effectifs, N	305	302	307	306	305	316
Réaction locale (tout type)	61 % (55 ; 67)	72 % (66 ; 77)	68 % (63 ; 73)	72 % (67 ; 77)	60 % (54 ; 65)	69 % (64 ; 74)
Rougeurs	6,4 (3,9 ; 9,8)	10,4 (7,2 ; 14,4)	6,3 (3,8 ; 9,7)	10,6 (7,4 ; 14,7)	7,0 (4,4 ; 10,5)	7,4 (4,7 ; 10,9)

Type de vaccin	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 60 µg	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg
Gonflement	6,0 (3,6 ; 9,4)	13,1 (9,5 ; 17,5)	8,3 (5,4 ; 12,0)	10,0 (6,8 ; 13,9)	6,6 (4,1 ; 10,1)	5,4 (3,2 ; 8,6)
Douleur au site d'injection	60,1 (54,3 ; 65,7)	71,1 (65,6 ; 76,2)	66,1 (60,5 ; 71,4)	70,8 (65,3 ; 75,8)	58,1 (52,3 ; 63,8)	67,9 (62,5 ; 73,1)

Source : *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

### 2.4.2.2. Réactions systémiques

Les données présentées ici portaient sur la survenue des réactions systémiques dans les sept jours après l'injection de la 4<sup>e</sup> dose de chacun des bras vaccins chez les personnes de plus de 55 ans. Dans les différents bras et en particulier dans le bras recevant une deuxième dose de rappel avec Comirnaty Original / Omicron BA.1 15/15 µg, la fatigue était l'évènement le plus fréquemment signalé (49 %), suivi des maux de tête (34 %), des douleurs musculaires (22 %), des frissons (13 %) et des douleurs articulaires (11 %). Les vomissements, diarrhées et fièvres étaient signalés chez moins de 10 % des participants avec une fréquence similaire entre les bras de vaccin.

La fréquence de survenue des réactions systémiques était similaire dans les groupes d'intervention. La majorité des réactions systémiques étaient de sévérité légère ou modérée. La fréquence des réactions locales sévères était faible dans l'ensemble des bras et aucune réaction de grade quatre n'a été rapportée (cf. Évènements indésirables graves). La survenue médiane des réactions locales était de deux à trois jours, l'ensemble des réactions étaient résolues au bout d'une durée médiane d'un à deux jours (cf. Tableau 15).

Tableau 15 : Survenue des réactions systémiques, en fonction de la sévérité, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (*Safety set*)

Type de vaccin	Comirnaty Original 30 µg (IC95%)	Comirnaty Original 60 µg % (IC95%)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, % (IC95%)	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg % (IC95%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg 30µg, % (IC95%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg 60µg, % (IC95%)
Réaction systémique (tout type), % (IC95%)	56,0 (50,2 ; 61,8)	65,4 (59,7 ; 70,8)	63,8 (58,1 ; 69,2)	67,8 (62,2 ; 73,0)	60,5 (54,7 ; 66,0)	67,6 (62,1 ; 72,8)
Utilisation d'anti-pyrétiques ou d'antidouleurs, % (IC95%)	26,8 (21,9 ; 32,3)	37,2 (31,7 ; 43,0)	34,9 (29,5 ; 40,6)	36,2 (30,8 ; 41,9)	29,2 (24,2 ; 34,7)	34,6 (29,3 ; 40,2)
<b>Fatigue, % (IC95%)</b>						
Tout type	45,3 (39,6 ; 51,1)	52,3 (46,5 ; 58,1)	52,5 (46,7 ; 58,3)	58,8 (53,0 ; 64,4)	49,2 (43,4 ; 55,0)	57,4 (51,7 ; 62,9)
Sévère	0,3 (0 ; 1,9)	3,0 (1,4 ; 5,7)	2,7 (1,2 ; 5,2)	3,7 (1,8 ; 6,4)	1,7 (0,5 ; 3,8)	1,9 (0,7 ; 4,1)
<b>Mal de tête, % (IC95%)</b>						
Tout type	26,5 (21,6 ; 31,9)	38,9 (33,4 ; 44,7)	36,5 (31,1 ; 42,3)	36,5 (31,1 ; 42,3)	33,6 (28,2 ; 39,2)	36,5 (31,2 ; 42,1)

Type de vaccin	Comirnaty Original 30 µg (IC95%)	Comirnaty Original 60 µg (IC95%)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, % (IC95%)	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg % (IC95%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg 30µg, % (IC95%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg 60µg, % (IC95%)
Sévère	0,3 (0 ; 1,9)	1,0 (0,2 ; 2,9)	1,0 (0,2 ; 2,9)	1,3 (0,4 ; 3,4)	0,3 (0 ; 1,8)	1,3 (0,4 ; 3,2)

#### Frisson, % (IC95%)

Tout type	16,4 (12,4 ; 21,1)	24,2 (19,4 ; 29,4)	25,6 (20,7 ; 30,9)	25,6 (20,7 ; 30,9)	13,0 (9,4 ; 17,3)	23,7 (19,1 ; 28,8)
Sévère	0	0,7 (0,1 ; 2,4)	0,7 (0,1 ; 2,4)	2,3 (0,9 ; 4,7)	0	0

#### Douleur musculaire, % (IC95%)

Tout type	19,8 (15,4 ; 24,8)	25,5 (20,7 ; 30,8)	23,9 (19,2 ; 29,1)	30,6 (25,4 ; 36,1)	22,3 (17,7 ; 27,4)	27,2 (22,4 ; 32,5)
Sévère	0	1,0 (0,2 ; 2,9)	0,3 (0 ; 1,8)	2,0 (0,7 ; 4,3)	0	0,3 (0 ; 1,8)

#### Douleur articulaire, % (IC95%)

Tout type	9,1 (6,1 ; 12,9)	16,1 (12,1 ; 20,8)	16,6 (12,6 ; 21,3)	19,6 (15,3 ; 24,5)	11,3 (8,0 ; 15,4)	18,6 (14,4 ; 23,4)
Sévère	0	0,3 (0 ; 1,9)	0	0,3 (0 ; 1,8)	0	0,3 (0 ; 1,8)

Source : *Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022*

### 2.4.3. Évènements indésirables de déclaration non sollicitée

Au total, moins de 10,5 % des participants ont signalé un évènement indésirable un mois après l'injection. Les EI étaient de la même fréquence entre les groupes, sauf pour les participants des groupes Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg qui ont signalé davantage d'EI (8,5% et 10,4% des participants, respectivement).

Sur la période de l'étude, cinq évènements indésirables sévères ont été rapportés dont un cas de déshydratation qui a été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur (cf. Évènements indésirables graves). Aucun participant n'est sorti prématurément de l'étude à la suite d'un EI ou d'un décès (cf. Tableau 16).

Tableau 16 : Nombre (%) de participants signalant au moins un évènement indésirable entre l'injection et un mois après chez des personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (*Safety population*)

Type de vaccins	Comirnaty Original 30 µg, N (%)	Comirnaty Original 60 µg, N (%)	Omicron BA.1 30 µg, N (%)	Omicron BA.1 60 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg N (%)
Effectif	305	302	307	306	305	316
Tout type d'EI	18 (5,9)	20 (6,6)	26 (8,5)	11 (3,6)	19 (6,2)	33 (10,4)
<b>EI sévère</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (0,9)</b>
EI entraînant sortie de l'étude	0	0	0	0	0	0
Décès	0	0	0	0	0	0

Source : *Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022*

Globalement, l'analyse des EI à un mois de la sous-étude E, chez les personnes de plus de 55 ans n'a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier.

Les évènements indésirables de déclaration non sollicitée les plus fréquents dans le bras Comirnaty Original/Omicron 15 / 15 µg étaient liés à la réactogénicité (douleur au point d'injection, maux de tête, vertige, myalgie) et tous les autres EI de déclaration non sollicitée ont été rapportés chez moins de 1 % des participants.

Les évènements indésirables signalés un mois après l'injection étaient répartis de manière équilibrée entre les différents groupes de vaccin (3,6 % à 10,4 %), sauf pour le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 60 µg et le bivalent 30/30 µg, notamment du fait de la présence de réaction au site d'injection plus importantes et de fatigue. Une grande partie des évènements indésirables signalés étaient liés à la réactogénicité (douleur au site d'injection, diarrhée, fièvre...). Parmi les troubles généraux, la fréquence des évènements indésirables était numériquement plus importante pour les autres vaccins que pour le vaccin Comirnaty Original 30 µg. Les différences les plus importantes étaient observées pour les vaccins Comirnaty Original 60 µg et bivalent 30/30 µg. Aucun cas de myocardite ou de péricardite n'a été signalé (cf. Tableau 17).

Tableau 17 : Nombre de participants ayant signalé au moins un évènement indésirable dans un mois suivant l'injection – Cohorte étendue – Participants de plus de 55 ans – Sous-étude E (*Safety Population*)

Type de vaccins	Comirnaty Original 30 µg N (%)	Comirnaty Original 60 µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, N (%)	Comirnaty Omicron 60 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg, N (%)
<b>Effectif</b>	<b>305</b>	<b>302</b>	<b>307</b>	<b>306</b>	<b>305</b>	<b>316</b>
<b>Tout type d'EI</b>	<b>18 (5,9)</b>	<b>20 (6,6)</b>	<b>26 (8,5)</b>	<b>11 (3,6)</b>	<b>19 (6,2)</b>	<b>33 (10,4)</b>
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>2 (0,6)</b>
Adénopathie lymphatique	1 (0,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,6)
<b>Troubles cardiaques</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>2 (0,6)</b>
Fibrillation atriale	0	1 (0,3)	0	0	0	2 (0,6)
<b>Troubles de l'oreille et du conduit auditif</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>
<b>Troubles endocriniens</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>0</b>	<b>4 (1,3)</b>	<b>0</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>2 (0,6)</b>
Diarrhée	0	0	3 (1,0)	0	0	0
Nausée	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0
Hernie inguinale	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)	0
<b>Troubles généraux et au site d'injection</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>7 (2,3)</b>	<b>5 (1,6)</b>	<b>4 (1,3)</b>	<b>5 (1,6)</b>	<b>9 (2,8)</b>
Douleur au site d'injection	0	4 (1,3)	3 (1,0)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,6)
Fatigue	0	4 (1,3)	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	2 (0,6)
Frissons	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2(0,7)	1 (0,3)	0

Type de vaccins	Comirnaty Original 30 µg N (%)	Comirnaty Original 60 µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, N (%)	Comirnaty Omicron 60 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg, N (%)
Gonflement au site d'injection	0	0	0	0	0	2 (0,6)
Douleur	0	1 (0,3)	0	0	0	1 (0,3)
Fièvre	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Infections	2 (0,7)	0	4 (1,3)	2 (0,7)	3 (1,0)	5 (1,6)
Abcès	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Infection dentaire	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Infection du tractus respiratoire haut	0	0	0	0	1 (0,3)	1 (0,3)
Complications procédurales, blessures et empoisonnement	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	1 (0,3)	0	3 (0,9)
Douleur procédurale	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0	0
Investigations (pression sanguine...)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit, cholestérol, hydratation...)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Troubles musculosquelettiques et des tissus connecteurs</b>	<b>4 (1,3)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>6 (2,0)</b>	<b>3 (0,9)</b>
Myalgie	0	0	1 (0,3)	0	3 (1,0)	2 (0,6)
Douleur nuque	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Arthralgie	1 (0,3)	0	1 (0,3)	1 (0,3)	2 (0,7)	0
Douleur dos	0	1 (0,3)	0	0	1 (0,3)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>1 (0,3)</b>
Néoplasme bénin, non spécifique	0	1 (0,3)	3 (1,0)	0	1 (0,3)	2(0,6)
Troubles du système nerveux	3 (1,0)	4 (1,3)	4 (1,3)	2 (0,7)	6 (2,0)	2 (0,6)
Maux de tête	0	2 (0,7)	2 (0,7)	1 (0,3)	4 (1,3)	2 (0,6)
Vertiges	1 (0,3)	1 (0,3)	0	1 (0,3)	3 (1,0)	0
<b>Troubles de la peau des tissus sous cutanés</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4 (1,3)</b>
Rash	0	1 (0,3)	0	0	0	3 (0,9)

Type de vaccins	Comirnaty Original 30 µg N (%)	Comirnaty Original 60 µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, N (%)	Comirnaty Omicron 60 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg, N (%)
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (1,0)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>
Troubles mammaires et du système reproducteur (scrotum...)	0	0	1 (0,3)	0	0	0
<b>Trouble respiratoire, thoracique et médiastinale (apnée du sommeil...)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Syndrome d'apnée obstructive du sommeil	1 (0,3)	0	0	0	0	0
<b>Troubles de la peau et du tissu sous cutané</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>2 (0,7)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4 (1,3)</b>
Eruption cutanée	0	1 (0,3)	0	0	0	3 (0,9)
Dermatite de contact	1 (0,3)	1 (0,3)	0	0	0	0
Troubles vasculaires	0	0	0	1 (0,3)	0	1 (0,3)
Hypertension	0	0	0	0	0	2 (0,3)

Source : *Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022*

#### 2.4.4. Évènements indésirables graves

Au total, huit évènements indésirables graves (EIG) ont été signalés dans les différents bras jusqu'au dernier recueil de données (dont deux après la fin du suivi d'un mois après l'injection). Parmi ces EIG, un seul est considéré comme lié au vaccin, il s'agit d'une déshydratation à la suite d'une 4<sup>e</sup> dose du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (Tableau 18).

Au sein du groupe ayant reçu le vaccin Comirnaty Original 30 µg, un participant avait une pneumonie de grade trois déclarée 46 jours après la dose de vaccin. Au moment de la fin de collecte des données, la pneumonie n'était pas encore résolue. Un participant avait également signalé un accident vasculaire cérébral ischémique ainsi qu'une hypertension 33 jours après l'injection, résolu au bout de trois jours.

Au sein du groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, une participante de 78 ans a signalé une déshydratation de grade III (considérée comme liée à l'intervention), concomitante avec une lacération de la peau (considérée non liée) et une diarrhée (considérée liée) à J2 après l'injection, et résolue en trois jours. Cette participante a également signalé une pneumonie non grave (considérée non liée à l'étude) à J3 après l'injection et résolue en cinq jours. De plus, un second participant a signalé un cancer de la prostate de grade un à J11 après l'injection, qui n'était pas résolu après la fin de collecte des données. Enfin, un troisième patient a signalé l'apparition de calculs rénaux de grade deux dans le rein gauche au jour 26 post injection qui se poursuivait après la fin de la collecte des données.

Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg, un participant a signalé un reflux gastro-œsophagien pathologique (considéré comme non lié) de grade trois au jour 27 après injection, résolu en quatre jours.

Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg, un patient de 77 ans a signalé une fibrillation atriale de grade quatre le lendemain de l'injection, résolue en quatre jours et considérée



comme non liée au vaccin par l'investigateur. Ce patient avait des antécédents de diabète de type 2, d'hyperlipidémie, d'hypercholestérolémie, de maladie de l'artère coronaire et d'hypertension. Une autre participante de 71 ans, a signalé une fibrillation atriale de grade un à J28 après injection, résolue en un jour et considérée comme non liée à l'intervention par l'investigateur. Cette participante avait un antécédent de fibrillation atriale.

Par ailleurs, aucun des EIG précités n'a entraîné une sortie de l'étude ou le décès d'un des participant.

**Tableau 18 : Nombre de participants ayant signalé au moins un évènement indésirable grave dans le mois suivant l'injection, chez les personnes de plus de 55 ans – sous-étude E (Safety population)**

Type de vaccins	Comirnaty Original 30 µg, N (%)	Comirnaty Original 60 µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 60 µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg 30µg, N (%)	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg 60µg, N (%)
Effectif	305	302	307	306	305	316
Tout type d'EI graves	0	0	3 (1,0)	0	1 (0,3)	2 (0,6)
EI ayant entraîné une sortie de l'étude	0	0	0	0	0	0
EI ayant entraîné le décès	0	0	0	0	0	0
<b>Troubles cardiaques</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2 (0,6)</b>
Fibrillation atriale	0	0	0	0	0	2 (0,6)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>
Reflux gastro-œsophagien	0	0	0	0	1 (0,3)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition (appétit, cholestérol, hydratation...)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Déshydratation	0	0	1 (0,3)	0	0	0
<b>Néoplasme bénin, malin et non spécifié</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Cancer de la prostate	0	0	1 (0,3)	0	0	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Lithiase néphrotique	0	0	1 (0,3)	0	0	0

Source : *Substudy E Interim Report*. Pfizer. Mai 2022

## 2.4.5. Grossesse

Aucune participante n'avait été exposée durant sa grossesse à une 4<sup>e</sup> dose de vaccin durant l'ensemble du protocole et jusqu'à la fin de la collecte des données.

### Conclusion

Au total, la population sur laquelle a porté l'évaluation de la tolérance a été constituée de 2 481 participants, soit 1 841 dans la sous-étude E et 640 dans la sous-étude D (cf. Annexe 5). L'ensemble des participants avaient reçu au préalable un schéma vaccinal de trois doses de Comirnaty.

Les participants de la sous-étude E étaient âgés de 55 ans et plus et sont répartis en six bras selon le type de vaccin administré pour la 4<sup>ème</sup> dose : Comirnaty Original 30 µg, Comirnaty Original 60 µg, Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, Comirnaty Original BA.1 60 µg, Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg. Au total, les données relatives au vaccin en étude (Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg) sont extrêmement limitées.

Les événements indésirables de déclaration sollicitée locaux les plus fréquents dans le bras Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg étaient une douleur au site d'injection (58 %), des rougeurs (7 %) et un gonflement (6 %). Les événements de déclaration sollicitée systémiques les plus fréquents dans ce bras étaient une fatigue (49 %), des maux de tête (34 %), une myalgie (22 %) et une arthralgie (11%). La réactogénicité était globalement similaire dans les différents bras. La plupart des effets indésirables de déclaration sollicitée étaient non sévères et résolutifs après quelques jours.

L'analyse des événements indésirables de déclaration non sollicitée un mois après la vaccination n'a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier. Les événements indésirables de déclaration non sollicitée les plus fréquents dans le bras Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg étaient liés à la réactogénicité (douleur au point d'injection, maux de tête, vertige, myalgie) et tous les autres événements indésirables de déclaration non sollicitée ont été rapportés chez moins de 1,0 % des participants.

Parmi les huit événements indésirables graves qui ont été recensés dans les différents groupes, un seul est considéré comme lié au vaccin : il s'agit d'une déshydratation sévère et d'une diarrhée survenue chez une patiente de 78 ans, survenues dans les deux jours qui ont suivi l'administration d'une dose du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg. Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, un reflux gastro-œsophagien pathologique a été rapporté chez un participant, mais cet événement indésirable de grade 3 (résolutif en quatre jours) a été considéré comme non lié à l'intervention par l'investigateur. Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg, deux patients de 71 et 77 ans ont signalé une fibrillation atriale (de grade quatre et un respectivement) qui ont été considérée comme non liée au vaccin par l'investigateur.

Aucun des événements indésirables graves n'a entraîné une sortie prématurée de l'étude ou le décès d'un des participants. Par ailleurs, aucune grossesse n'a été rapportée au cours de l'étude et les données cliniques disponibles sur la tolérance du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

Au vu de l'ensemble de ces données, **le profil de tolérance du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg semble acceptable et comparable à celui du vaccin Comirnaty Original 30 µg**, tout en notant que les données comparatives entre ces deux vaccins sont très limitées.

# 3. Informations générales sur le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5

## 3.1. Informations sur le vaccin

Le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg contient, comme le vaccin bivalent codant contre BA.1, deux ARNm du SARS-CoV-2 : l'un codant contre la souche originale Wuhan (Comirnaty Original) et l'autre codant pour une séquence commune des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron (Comirnaty Omicron BA.4-5).

La présentation et technique d'administration ainsi que la conservation du vaccin sont les mêmes que celles du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (cf. 2.1 Informations générales sur le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1) (5).

### 3.1.1. Autorisation de mise sur le marché

Les données relatives à l'autorisation de mise sur le marché sont les mêmes que celles du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (cf. 2.22.2 Autorisation de mise sur le marché).

## 3.2. Panorama des études

Le développement clinique du vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 repose essentiellement sur une étude préclinique chez les souris, et deux études cliniques. L'étude C459001 de phase II vise à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin monovalent contre Bêta et du vaccin bivalent contre Alpha et Bêta chez les personnes de 12 ans et plus. L'étude de phase II (BNT162-17) a pour objectif d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité des vaccins à base d'ARN monovalent contre Alpha et bivalent contre les variants Alpha/Delta chez les participants en bonne santé (cf. Tableau 19). Cependant, le laboratoire a uniquement fourni des données de tolérance des essais cliniques. Ces données peuvent toutefois être utilisées pour compléter les données de sécurité.

Le laboratoire se base également sur des données de tolérance issues de la sous-étude E et D qui sont incluses dans l'étude C C4591031 (cf. Tableau 1, section 2.3.1) :

- **Essai préclinique** : Il s'agit d'un essai qui vise à comparer le vaccin monovalent Comirnaty Omicron BA.4-5 et le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 chez des souris naïves ou primovaccinées avec le vaccin Comirnaty Original.
- **Essai C4591001 (en cours)** : c'est un essai randomisé contrôlé contre placebo de phase I/II/III. L'objectif est d'évaluer l'immunogénicité, la tolérance et l'efficacité du vaccin Comirnaty/Beta 30 µg comme dose de rappel (troisième dose). Au total, 587 individus de 18 à 55 ans ont été inclus dans cet essai.
- **Essai BNT162-17 (en cours)** : Il s'agit d'une étude phase II qui vise à évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin monovalent (contre Delta) et du vaccin bivalent (Alpha et Delta). La firme ne présente que des données de tolérance de deux cohortes issues de la partie A et B de

l'étude. Au total, 742 participants ont été inclus (dont 473 participants de 18 à 55 ans, et 269 de 56 à 85 ans).

- Cohorte 1 (partie A et B) :
    - **Comirnaty Alpha/Delta 30 µg** : 370 participants de (dont 243 participants de 18 à 55 ans et 127 participants de 56 à 85 ans).
  - Cohorte 4 (partie A et B)
    - **Comirnaty monovalent Delta** : 372 participants (dont 230 participants de 18 à 55 ans et 142 participants de 56 à 85 ans).
- **Essai C4591031 (sous-étude D et E) :**
- **La sous-étude D** : Annexes 2 et 5.
  - **La sous-étude E** : cf. Section 2.3.2.1 Sous-étude E

Tableau 19 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent Comirnaty/Omicron BA.4-5

Essai pré-clinique	Essai préclinique BA.4-5	C4591001	BNT162-17
Pays	NA	États-Unis	États-Unis, Turquie, Allemagne, Afrique du Sud.
Phase	Préclinique	Phase III	Phase I/II/III
Sujets d'étude	20 souris ont reçu une dose de rappel (3e dose) du vaccin monovalent contre BA.4-5 et du vaccin bivalent Original/Omicron BA.4-5	Au total, 742 individus en bonne santé de 18 à 85 ans ont été inclus dans cet essai (dont 289 ont reçu le vaccin Original 30 µg et 298 ont reçu le vaccin monovalent Beta 30 µg).	Au total, 742 adultes qui ont reçu un schéma primovaccinal (six mois avant l'administration de la 3e dose) ont été inclus dans l'étude.
Période d'inclusion	NA	En cours	En cours
Schéma vaccinal	Deux doses (schéma primovaccinal)	Deux doses (schéma primovaccinal)	Deux doses (schéma primovaccinal)
Bras contrôle	NA	Comirnaty Original 30 µg.	NA

## Conclusion

Le développement clinique du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 repose sur un essai pré-clinique et deux essais cliniques :

- Un essai préclinique : Cet essai vise à évaluer la réponse immunitaire du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (comme dose de rappel ou troisième dose) chez 20 souris primovaccinées (deux doses de Comirnaty Original).
- L'essai C4591001 mené aux États-Unis chez 587 participants de 18 à 55 ans (primovaccinés) ayant pour but d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance de la troisième dose (rappel) du vaccin Comirnaty monovalent Bêta.
- L'essai BNT162-17 a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité du vaccin monovalent (Delta) et du vaccin bivalent (Alpha et Delta). Le laboratoire a uniquement fourni les données de tolérance des cohortes 1 et 4 (des parties A et B de cet essai). Cette étude vise à compléter les données de tolérance du vaccin bivalent Omicron BA.4-5.

Les études sont en cours de réalisation et les données issues des essais C4591001 et BNT162-17 correspondent aux données de tolérance des vaccins monovalents et bivalents (Beta, Delta, Alpha).

Enfin, les sous-études D et E (décrites dans ce rapport) visent également à compléter les données de tolérance du vaccin candidat bivalent Omicron BA.4-5.

## 3.3. Données d'immunogénicité (étude préclinique)

### 3.3.1. Objectif

Évaluer l'immunogénicité des vaccins Comirnaty Omicron BA.4-5 sous forme monovalente ou bivalente (ratio 1 :1 de Comirnaty Original et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) chez des souris naïves de vaccination ou primovaccinées avec le vaccin Comirnaty Original.

### 3.3.2. Design de l'étude

Des souris primovaccinées avec Comirnaty Original (dans le cadre de la série primaire standard de deux doses administrées au jour 0 et au jour 21) ont reçu une dose du vaccin monovalent contre Omicron BA.4-5 ou une dose du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 afin d'évaluer la réponse immunitaire du vaccin adapté Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 comme dose de rappel (troisième dose). Les sérums ont été collectés à plusieurs moments pour évaluer la réponse des anticorps neutralisants contre la souche de référence et les sous-lignées d'Omicron (cf. Tableau 20)

Tableau 20 : Design de l'étude pré-clinique d'immunogénicité

Groupe	N	Vax J0 (µg)	Vax J21 (µg)	Vax J49 (µg)	Vax J70 (µg)	Vaccination (jour de l'étude)	Prise de sang (jour de l'étude)	Prélèvement de tissu
<b>Contrôle Neg.</b>								
1	5/5	X	X	Saline	Saline	49,7	77 (7DPD2) <sup>a</sup> 98 (1MPD2)	Rate et GL @ D77 (n=5)
<b>Série primaire avec deux doses</b>								
2	10	X	X	Monovalent BA.4-5 P2 (0,5)	Monovalent BA.4-5 P2 (0,5)	49,7	77 (7DPD2) 98 (1MPD2)	NA

Groupe	N	Vax J0 (µg)	Vax J21 (µg)	Vax J49 (µg)	Vax J70 (µg)	Vaccination (jour de l'étude)	Prise de sang (jour de l'étude)	Prélèvement de tissu
3	10	X	x	Bivalent Original/Omicron BA.4-5	Bivalent/BA.4-5 P2 (0,25 + 0,25)	49,7	77 (7DPD2) 98 (1MPD2)	NA
<b>Comirnaty 3e dose (rappel)</b>								
4	10	Comirnaty Original (0,5)	Comirnaty Original (0,5)	Monovalent BA.4-5 P2 (0,5)	X	0, 21, 49	49 (1MPD2) 56 (7DPD3) 77(1MPD3) <sup>a</sup>	Rate et LN @ D77 (n=5)
5	10	Comirnaty Original (0,5)	Comirnaty Original (0,5)	Bivalent Original/Omicron BA.4-5	X	0, 21, 49	49 (1MPD2) 56 (7DPD3) 77(1MPD3) <sup>a</sup>	Rate et LN @ D77 (n=5)

a. Prélèvement de tissus, rate et ganglions lymphatiques.

Source : Tableau 1 Rapport PF-07302048 : *Immunogenicity of Monovalent and Bivalent BA.4-5 Variant-modified Vaccines in Mice*. V2. Pfizer-BioNTech

**L'immunogénicité d'une primovaccination avec deux doses de vaccins monovalents BA.4-5 ou bivalents BA.4-5 est également en cours d'évaluation dans une cohorte de souris naïves (données non présentées).**

### 3.3.3. Résultats

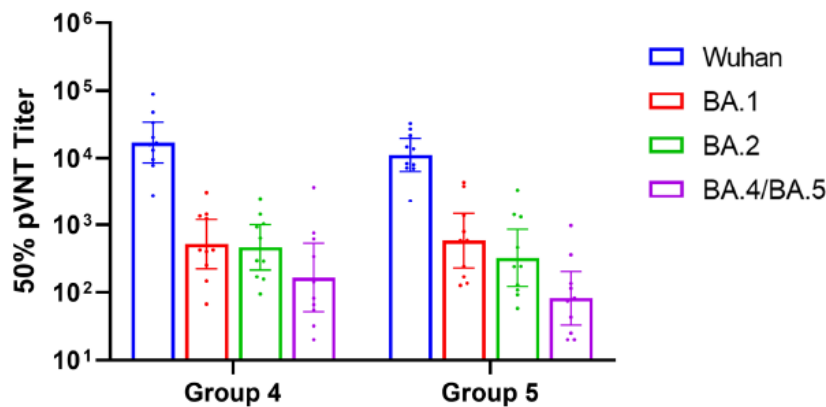
Impact immunologique d'une dose de rappel chez les souris ayant reçu une primovaccination avec le vaccin monovalent original (groupes 4 et 5) :

#### – Résultats immunologiques après la primo vaccination (deux doses)

La réponse des anticorps neutralisants contre les différents variants a été mesurée dans chaque groupe par un test de neutralisation des pseudovirus (« *pseudovirus neutralization assay* ») à un mois après la seconde dose.

Les résultats ont montré une réponse d'anticorps neutralisants plus élevée contre la souche Wuhan comparativement aux souches Omicron BA.1, BA.2 et BA.4-5 (cf. Figure 1). En cohérence avec des études antérieures, les titres BA.4-5 étaient les plus bas des sous-lignages Omicron testés. Dans l'ensemble, les réponses étaient similaires dans le groupe 4 (qui recevront ultérieurement le vaccin monovalent BA.4-5) et le groupe 5 (qui recevront ultérieurement le vaccin bivalent Original/Omicron BA.4-5), avec des titres Omicron BA.2 et BA.4-5 légèrement inférieurs observés dans le groupe 5.

Figure 1 : Réponses d'anticorps neutralisant après administration de deux doses de Comirnaty Original chez des souris naïves (groupes 4 et 5)

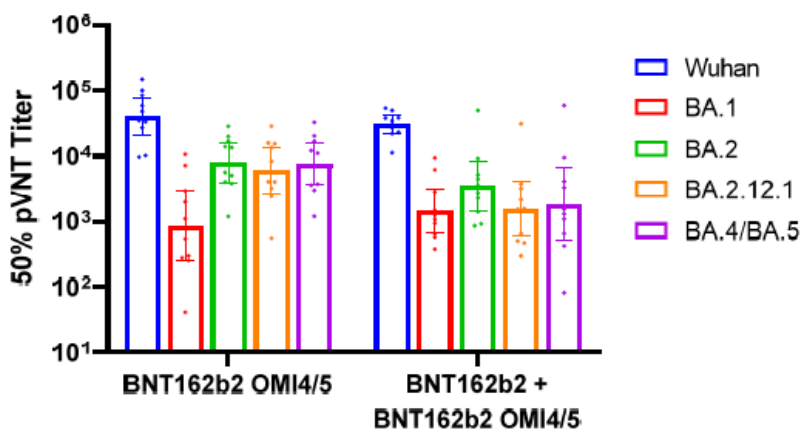


Source : Figure 2. Rapport PF-07302048 : Immunogenicity of Monovalent and Bivalent BA.4-5 Variant-modified Vaccines in Mice. V2. Pfizer-BioNTech

– Résultats immunologiques après le rappel (3<sup>e</sup> dose)

Chez ces souris primovaccinées, l'administration d'une troisième dose (1<sup>e</sup> dose de rappel) intramusculaire de 0,5 µg de vaccins adaptés contre Omicron BA.4-5 a augmenté les réponses des anticorps neutralisants contre la souche de référence Wuhan et les souches Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12.1 et BA.4-5 (cf. Figure 2).

Figure 2 : Anticorps neutralisants induits par l'administration de vaccins monovalents et bivalents adaptés à Omicron BA.4-5 en 3<sup>e</sup> dose chez des souris primovaccinées par deux doses de Comirnaty Original.



BNT162b2 OMI4/5 : Vaccin monovalent Comirnaty Omicron BA.4-5

BNT162b2+BNT162b2 OMI 4/5 : Vaccin bivalent Comirnaty/Original BA.4-5

Source : Figure 3. Rapport PF-07302048 : Immunogenicity of Monovalent and Bivalent BA.4-5 Variant-modified Vaccines in Mice. V2. Pfizer-BioNTech

Dans le groupe 4 (rappel avec vaccin monovalent BA.4-5), les titres d'anticorps neutralisants contre Wuhan, Omicron BA.1, BA.2 et BA.4-5 ont augmenté de 2, 2, 17 et 45 fois, respectivement, à sept jours après le rappel par rapport à un mois après la deuxième dose.

Dans le groupe 5 (rappel avec vaccin bivalent BA.4-5), les titres neutralisants d'anticorps contre Wuhan, Omicron BA.1, BA.2 et BA.4-5 ont augmenté de 3, 3, 11 et 22 fois, respectivement, sept jours après le rappel par rapport aux taux mesurés un mois après la dose 2 (cf. Tableau 21).



Tableau 21 : Augmentation des taux d'anticorps entre la deuxième avec le vaccin original et la troisième dose avec le vaccin adapté contre Omicron BA.4-5

	Wu-han	BA.1	BA.2	BA.4/BA.5
<b>Monovalent BA.4-5</b>	X 2	X 2	X 17	X 45
<b>Bivalent Original/ Omicron BA.4-5</b>	X 3	X 3	X 11	X 22

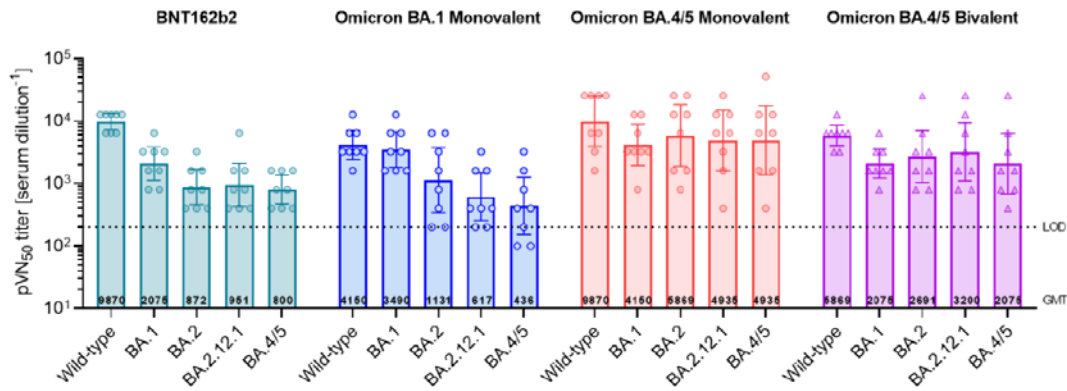
Ainsi, une réponse immunitaire contre les sous-lignages Omicron a été obtenue avec les vaccins monovalents (Comirnaty Omicron BA.4-5) et bivalents (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5). La formulation monovalente BA.4-5 a suscité des titres neutralisants contre Omicron légèrement plus élevés par rapport à la formulation bivalente originale + BA.4-5.

### 3.3.4. Comparaison indirecte avec le vaccin monovalent adapté contre Omicron BA.1

Il n'existe pas de données de comparaison directe entre les vaccins adaptés BA.1 et BA.4-5, ni entre le vaccin Original et les vaccins adaptés contre Omicron BA.4-5, car les études n'ont pas été conçues pour permettre ces comparaisons. Dans une présentation faite au CDC (6) par le laboratoire Pfizer, **des comparaisons indirectes entre les vaccins issus de plusieurs études pré-cliniques chez des souris ayant reçu une primovaccination avec deux doses de vaccin monovalent Original puis un rappel avec différents vaccins mono ou bivalent montrent (cf. Figure 3) :**

- Comparé au vaccin Comirnaty Original : Une réponse réduite contre les sous-lignages BA.4-5 avec le vaccin monovalent BA.1 ;
- Comparé au vaccin Comirnaty Original : des taux d'anticorps contre les sous-lignages BA.4-5 d'Omicron environ 6,2 fois plus élevés avec le vaccin monovalent Omicron BA.4-5 et 2,6 fois plus élevés avec le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.4-5, sept jours avec la première dose de rappel ;
- Comparé au vaccin monovalent Omicron BA,1 : des taux d'anticorps contre les sous-lignages BA.4-5 d'Omicron environ 11 fois plus élevés avec le vaccin monovalent Omicron BA.4-5 et 4,8 fois plus élevés avec le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.4-5, sept jours avec la première dose de rappel ;
- Comparé au vaccin monovalent Omicron BA.1 et au vaccin Original : des taux d'anticorps neutralisants contre les souches BA.2 et BA.2.12.1 légèrement supérieurs avec les vaccins adaptés à BA.4-5.

Figure 3 : comparaisons indirectes des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants entre les différents vaccins (Original et adaptés contre Omicron)



Source : Présentation Pfizer CDC, K, Swanson, 1er septembre 2022

Ces données sont à visée exploratoire et permettent d'envisager une meilleure immunogénicité contre les variants Omicron des vaccins adaptés BA.4-5. Toutefois, ces données sont très préliminaires, non directement comparatives et ne permettent pas de conclure.

### Conclusions sur les données pré-cliniques :

L'immunogénicité des vaccins contre Omicron BA.4-5, évaluée à partir des réponses des anticorps neutralisants, a été étudiée chez des souris ayant reçu une primovaccination avec le vaccin monovalent original et une première dose de rappel :

- Avec le vaccin monovalent Omicron BA.4-5 ou
- Avec le vaccin bivalent Original/Omicron BA.4-5.

Les vaccins adaptés BA.4-5 ont induit une réponse en anticorps neutralisants contre Omicron BA.1, BA.2, BA.2.12 et BA.4-5 lorsqu'ils ont été administrés en tant que 3<sup>e</sup> dose (1<sup>er</sup> rappel) chez des souris ayant déjà reçu le vaccin Comirnaty Original en primovaccination.

En comparaison, des études antérieures ont montré des réponses contre BA.4-5 réduites après une 3<sup>e</sup> dose avec le vaccin monovalent BA.1 ou le vaccin bivalent Original/ Omicron BA.1 chez la souris par rapport au vaccin monovalent Original (données non présentées).

Le vaccin monovalent BA.4-5 a induit une réponse légèrement plus élevée contre les sous-lignages Omicron que le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5.

### 3.4. Données de tolérance

Les données décrites ici ont été fournies par le laboratoire Pfizer afin d'étayer l'autorisation de la formulation de 30 µg du vaccin bivalent (Original /Omicron BA.4-5 15/15 µg) chez les personnes âgées de 18 ans et plus en tant que dose de rappel.

Les données suivantes ont été fournies :

- **Etude BNT162-17 : résumé des données de sécurité clinique** pour les vaccins :
  - **Monovalent** codant contre le variant **delta** (Comirnaty [B.1.617.2]) et
  - **Bivalent** codant contre les variants **alpha + delta** (Comirnaty [B.1.1.7 + B.1.617.2])

- **Étude C4591031 : résumé des données de sécurité des vaccins adaptés monovalents Omicron BA.1 et bivalents (Original/Omicron BA.1)** contre les différents variants (cf. Annexes 2 et 5) chez des participants de 18 à 55 ans.
- **Étude C4591001 : résumé des données de sécurité clinique** d'une troisième dose avec un vaccin **monovalent** codant contre le variant **Bêta** chez des participants de 18 à 55 ans.

Selon le laboratoire, la cohérence du profil de sécurité des vaccins adaptés aux variants soutiendrait une extension d'indication pour introduire une dose de rappel (administrée  $\geq 3$  mois après la primo-vaccination) ou une deuxième dose de rappel (administrée  $\geq 4$  mois après la première dose de rappel) avec un vaccin bivalent contre le variant Omicron (Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 15/15  $\mu\text{g}$ , total 30  $\mu\text{g}$ ) chez les personnes âgées de 12 ans et plus.

### 3.4.1. Etude BNT162-17

#### 3.4.1.1. Présentation des cohortes

**Les données de sécurité jusqu'à un mois après la dose de rappel (dose 3) pour les participants des cohortes 1 et 4 ont été fournies par le laboratoire** (cf. Tableau 22).

- **Cohorte 1 : Comirnaty Alpha / Delta (B.1.1.7 + B.1.617.2) :**

Au total, 370 participants ont été inclus : 21 participants (18 à 55 ans) dans la partie A de l'étude et 349 participants (18 à 55 ans : 222, 56 à 85 ans : 127) dans la partie B de l'étude. Neuf participants ont abandonné l'étude. Le motif d'arrêt le plus fréquent était « perdu de vue » ( $n = 4$ ). Aucun participant n'a abandonné en raison d'un effet indésirable.

- **Cohorte 4 : Comirnaty Delta (B.1.617.2) :**

Au total, 372 participants ont été inclus : 20 participants (18 à 55 ans) dans la partie A de l'étude et 352 participants (18 à 55 ans : 210, 56 à 85 ans : 142) dans la partie B de l'étude. Deux participants ont abandonné l'étude. Aucun participant n'a abandonné en raison d'un effet indésirable.

**Tableau 22 : Les données de sécurité jusqu'à un mois après la dose de rappel (dose 3) pour les participants des cohortes 1 et 4.**

	Cohortes	Nombre de participants	Âge	Primovaccination (2 doses à 3 semaines d'intervalle)	3 <sup>e</sup> dose ( $\geq 6$ mois après D2)
Parties A+B	Cohorte 1	243	18-55 ans	Comirnaty Original	Bivalent Alpha - Delta
		127	56-85 ans	Comirnaty Original	
	Cohorte 4	230	18-55 ans	Comirnaty Original	Monovalent Delta
		142	56-85 ans	Comirnaty Original	

Source : *Clinical Overview BNT162b2 + BNT162b2 BA.4-5*. Pfizer, Août 2022

### 3.4.1.2. Évènements indésirables recueillis

- Réactions locales : douleur, sensibilité, érythème/rougeur et induration/gonflement au site d'injection
- Réactions systémiques : fièvre, fatigue, maux de tête, frissons, vomissements, nausées, diarrhée, douleurs musculaires nouvelles ou aggravées et douleurs articulaires nouvelles ou aggravées.

Les événements indésirables (EI) ont été recueillis depuis le rappel (dose 3) jusqu'à un mois après la dernière dose administrée, et les EI graves (EIG) ont été recueillis depuis le rappel (dose 3) jusqu'à six mois après la dernière dose.

### 3.4.1.3. Résultats

#### – Cohorte 1 : Comirnaty Alpha / Delta (B.1.1.7 + B.1.617.2)

Au total, 14,1 % des participants ont signalé un EI après la troisième dose de rappel, dans les deux groupes d'âge (intervalle : 7,9 % à 19,0 %). Les EI ont généralement été signalés à une fréquence plus faible dans le groupe d'âge de 56 à 85 ans. Les EI liés à la vaccination ont été signalés par dix participants (2,7 %). Aucun EIIG, EIS ou décès n'a été signalé dans ces cohortes.

De nombreux EI étaient compatibles avec des événements en lien avec la vaccination (comme la douleur au site d'injection, la fatigue et la diarrhée). Ces EI n'ont montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes d'âge. Tous les EI étaient de sévérité légère ou modérée. Les EI liés à la vaccination qui ont été le plus fréquemment rapportés étaient des lymphadénopathies et des anomalies au site d'administration (douleur/érythème/gonflement).

Aucun événement de myocardite ou de péricardite (EIS définis par le protocole) n'a été signalé. Une lymphadénopathie ou des termes compatibles avec une lymphadénopathie (lymphadénite) ont été signalés chez 1,1 % des participants. Une participante âgée de 49 ans a signalé un événement non grave d'hypersensibilité médicamenteuse apparu deux jours après l'administration de la première dose, de gravité modérée qui a été considérée comme liée à la vaccination. L'événement a été signalé comme résolu.

**Le profil d'EI du vaccin bivalent Alpha/Delta (Comirnaty B.1.1.7 + B.1.617.2) est globalement cohérent avec le profil de sécurité connu du vaccin Comirnaty Original 30 µg.**

#### – Cohorte 4 : Comirnaty (B.1.617.2) – 3e dose avec le monovalent Delta

Au total, 12,1% des participants ont signalé un effet indésirable après la dose de rappel (Dose 3) dans les deux groupes d'âge (intervalle : 9,9 % à 15,0 %). Les effets indésirables ont généralement été signalés à une fréquence moindre dans le groupe d'âge des 56 à 85 ans. Aucun EIG ou décès n'a été signalé dans cette cohorte.

De nombreux EI étaient compatibles avec des événements en lien avec la vaccination (comme la douleur au site d'injection, céphalées). Ces EI n'ont montré aucune différence cliniquement significative entre les groupes d'âge.

Les EI liés à la vaccination les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, et des douleurs/gonflements au site d'injection. Une lymphadénopathie a été signalée chez 1,3 % des participants.

Un cas de myocardite a été rapporté et évalué par l'investigateur ainsi que par le promoteur comme étant lié à la vaccination. Il s'agit d'un participant de sexe masculin, caucasien, âgé de 26 ans, avec

antécédents de « battements de cœur » induits par le stress avec un ECG normal en 2020. Environ 36 heures (6 novembre 2021) après avoir été vacciné avec une dose de rappel de Comirnaty monovalent Delta (B.1.617.2) 30 µg, le participant a ressenti une « douleur thoracique persistante » qui a duré environ trois heures et une tachycardie pendant environ 13 heures pour lesquelles il a pris de l'ibuprofène 200 mg toutes les quatre à six heures entre le début de la douleur et le lendemain. Trois jours plus tard, le patient était asymptomatique et s'est révélé avoir une troponine I élevée (350 ng/L ; plage supérieure : 47 ng/L) et des anomalies à l'ECG non spécifiques (rythme sinusal, ondes q et Q anormales [III, V6], basse tension [dérivations thoraciques]) ; un échocardiogramme était normal. L'événement de myocardite a été considéré comme guéri le 15 novembre 2021 sur la base de la normalisation du niveau de troponine I et de l'absence d'anomalies à l'ECG. Le participant n'a jamais été hospitalisé.

### 3.4.2. Etude C4591031

Cf. Section 3.2, Tableau 19.

#### Etude C4591001

L'étude C4591001 est un essai randomisé, contrôlé contre placebo, de phases 1/2/3 sur la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité.

Durant la phase III, les participants, âgés de 18 à 55 ans (ayant reçu une primovaccination avec le vaccin original Comirnaty 30 µg en deux doses administrées à trois semaines d'intervalle) ont reçu une troisième dose avec le vaccin original (n=289) ou le vaccin monovalent adapté au variant Bêta (n=298) au moins six mois après la primovaccination.

Les résultats sont présentés dans le Tableau 23.

**Tableau 23 : Nombre (%) de participants ayant signalé au moins un événement indésirable de la dose 3 ou de la dose 4 dans les 7 jours suivant la dose 3 ou la dose 4 de Comirnaty Original, Comirnaty Omicron monovalent, Comirnaty bivalent Original + Omicron ou Comirnaty monovalent Bêta à une dose de 30 µg dans les études C4591001, Études C4591031 Sous-étude D et C4591031 Sous-étude E**

	C4591031- sous-étude D <sup>a</sup>		C4591031 – sous-étude E <sup>b</sup>			C4591001 <sup>c</sup>	
	Comirnaty Omicron 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Original + Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty-Bêta 30 µg
	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 3	Dose 3
	(N=294)	(N=306)	(N=298)	(N=301)	(N=301)	(N=289)	(N=298)

#### Réactions locales au site d'injection

Douleur	77,9 %	78,4 %	60,1 %	66,1 %	5,1 %	83,0 %	82,9 %
Gonflement	8,5 %	8,8 %	6,0 %	8,3 %	6,6 %	8,0 %	6,7 %
Rougeurs	7,1 %	4,2 %	6,4 %	6,3 %	7,0 %	5,9 %	5,0 %

#### Réactions systémiques

Fatigue	64,3 %	60,5 %	45,3 %	52,5 %	49,2 %	63,7 %	69,8 %
---------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

	C4591031- sous-étude D <sup>a</sup>		C4591031 – sous-étude E <sup>b</sup>			C4591001 <sup>c</sup>	
	Comirnaty Omicron 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Original + Omicron BA.1 30 µg	Comirnaty Original 30 µg	Comirnaty-Bêta 30 µg
	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 4	Dose 3	Dose 3
	(N=294)	(N=306)	(N=298)	(N=301)	(N=301)	(N=289)	(N=298)
Mal de tête	47,6 %	45,1 %	26,5 %	36,5 %	33,6 %	48,4 %	53,0 %
Myalgie	33,7 %	28,4 %	19,8 %	23,9 %	22,3 %	39,1 %	38,6 %
Frissons	31,6 %	26,1 %	16,4 %	25,6 %	13,0 %	29,1 %	36,6 %
Douleurs articulaires	23,5 %	15,0 %	9,1 %	16,6 %	11,3 %	25,3 %	22,5 %
Fièvre (≥38,°C)	8,5 %	7,2 %	3,7 %	8,3 %	5,0 %	8,7 %	9,4 %
Vomissements	2,7 %	1,6 %	1,3 %	3,0 %	1,7 %	1,7 %	0,7 %
Diarrhée	8,5 %	11,8 %	4,4 %	8,0 %	9,0 %	8,7 %	9,7 %

a, Participants âgés de 18 à 55 ans qui ont reçu une primovaccination et un 1er rappel avec Comirnaty Original et un 2ème rappel (4ème dose) soit avec Comirnaty Original 30 µg soit Comirnaty monovalent Omicron BA,1 30 µg environ 3 à 6 mois après leur dernière dose (Dose 3),

b, Participants âgés de plus de 55 ans qui ont reçu une primovaccination et un 1er rappel avec Comirnaty Original et une 2ème dose de rappel soit avec Comirnaty Original 30 µg ou Comirnaty monovalent Omicron 30 µg ou Comirnaty bivalent Original/Omicron BA,1 30 µg environ 5 à 12 mois après leur dernière dose (Dose 3),

c, Participants âgés de 18 à 55 ans qui ont reçu une primovaccination avec Comirnaty Original qui ont été randomisés pour recevoir une 1ère dose de rappel (Dose 3) de Comirnaty Original 30 µg ou Comirnaty monovalent Bêta 30 µg environ six mois après leur deuxième dose,

**Source :** *Clinical Overview Module 2.5 BNT162b2+BNT162b2 BA.4-5. Pfizer. Août 2022*

## Conclusions

### **Etude BNT162-17 :**

Seules des données de sécurité préliminaires relatives à la réactogénicité du vaccin monovalent contre le variant Delta (Comirnaty [B,1,617,2]) et du vaccin bivalent Alpha/Delta (Comirnaty [B,1,1,7 + B,1,617, 2]) administrés en troisième dose de rappel sont disponibles,

Dans l'ensemble, les profils de réactogénicité et d'EI pour les vaccins monovalent Delta et bivalent alpha/delta étaient similaires et conformes au profil de tolérance connu du Comirnaty Original 30 µg. Une proportion plus élevée de participants de l'étude BNT162-17 (qui ont reçu les vaccins codant contre les variants Alpha ou Delta) ont signalé des nausées par rapport aux études qui ont évalué le vaccin Comirnaty Original. Cela est probablement dû au fait que la nausée a été enregistrée comme un événement indésirable sollicité (événement systémique) dans l'étude BNT162-17.

Sur la base de données limitées, aucun EI ou EIG n'ont soulevé de nouvelles préoccupations en matière de sécurité.

À noter que le vaccin bivalent utilisé dans cette étude ne contient pas la souche originale Wuhan.

De plus, le profil de réactogénicité du vaccin monovalent contre le variant Delta et du vaccin bivalent contre les variants Alpha/Delta lorsqu'administrés en troisième dose de rappel est également compatible avec le profil de sécurité d'un rappel (dose 3) du vaccin monovalent codant contre le variant Bêta (données non présentées).

### **Etude C4591031 :**

Le profil de tolérance du vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1 15/15 µg semble comparable à celui du vaccin Comirnaty Original 30 µg,

### **Etude C4591001 :**

Le profil de tolérance du vaccin Comirnaty monovalent Bêta semble comparable à celui du vaccin Comirnaty Original 30 µg,



## 4. Autres informations disponibles

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

Une actualisation des données disponibles sur le risque de myocardites et de péricardites avec les vaccins à ARNm selon l'âge et le genre a été réalisée dans la recommandation visant à positionner la place du vaccin Spikevax bivalent Original/ Omicron BA.1 (ARNm- 1273.214).

En résumé, à la suite des conclusions du PRAC de décembre 2021 sur les risques de myocardites et de péricardites après l'administration des vaccins à ARNm, en particulier chez les jeunes hommes après la deuxième dose de Spikevax ; le résumé des caractéristiques du produit a été modifié et plusieurs pays ont mis en place un seuil d'âge pour l'utilisation de ce vaccin. Actuellement en France (7), au Canada (8), en Norvège<sup>1</sup>, en Allemagne (9), en Suède, en Finlande, en Croatie, en Autriche, en Irlande et au Liechtenstein (10), le vaccin Spikevax est recommandé uniquement chez les adultes de 30 ans.

En France, les analyses récentes d'EPI-PHARE (11) apportent des informations complémentaires. Les résultats montrent que le risque de myocardite avec les vaccins à ARNm est augmenté pour la troisième dose (première dose de rappel), bien qu'à un niveau plus faible qu'après la deuxième dose. Ces données confirment également que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 comparé au vaccin BNT162b2, quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants.

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

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

Une seule étude probante a évalué à ce jour l'efficacité d'une deuxième dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Comirnaty Original 30 µg) contre le variant Omicron : il s'agit d'une étude Israélienne qui a évalué l'efficacité d'une quatrième dose (deuxième rappel) du vaccin à ARNm Comirnaty dans une cohorte de professionnels de santé ayant reçu leur troisième dose (premier rappel) trois à six mois auparavant. Parmi les 5331 professionnels de santé ayant reçu une quatrième dose en janvier 2022 (durant la vague Omicron), 7% ont eu un test PCR positif au SARS-CoV-2, contre 20% parmi les 24280 personnes ayant reçu 3 doses (RR brut=0,35 ; IC95% 0.32-0.39). L'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron était ainsi estimée à 65 % [61 % - 68 %] dans les 30 jours suivant la vaccination (12).

Une étude de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES) de juillet 2022 indique que le deuxième rappel apporte, pour les personnes de 60 ans ou plus, un surcroît de protection contre l'infection et permet de stopper l'érosion dans le temps de la protection conférée par le premier rappel, que la personne concernée ait présenté ou non un épisode infectieux au Covid-19 au préalable, en particulier si cet épisode est survenu avant l'arrivée d'Omicron. La mise à jour de l'étude le 9 septembre 2022 précise néanmoins que cette protection s'érode également dans le temps pour les personnes âgées de 80 ans ou plus (13).

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

Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation<sup>20</sup> confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS (14) évoluent peu en contexte Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés suite à une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés du fait d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 ans avec le variant Omicron *versus* 63 ans avec le variant delta) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % *versus* 71 %), indépendamment de leur statut vaccinal. Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités quel que soit leur âge (2).

#### 4.4. **Etat des lieux des autorisations de mise sur le marché des vaccins bivalents**

- Le 15 Conclusion 2022, l'utilisation du vaccin Spikevax bivalent Original/ Omicron BA,1 a été autorisé au Royaume-Uni (15) Le 2 septembre, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a également accepté la variation d'AMM du vaccin bivalent Spikevax Original/Omicron BA.1.
- Le 1<sup>er</sup> septembre 2022, la FDA (*Food and Drug Administration*) a octroyé une AMM pour les vaccins bivalents Moderna et Pfizer adaptés à Omicron BA.4-5 (16).
- Le 6 septembre, l'ECDC (17) et l'EMA ont émis des recommandations indiquant que les doses de rappel avec les vaccins bivalents adaptés à Omicron (Spikevax et Comirnaty) devaient en priorité être administrées aux personnes présentant des facteurs de risques de formes sévères de la maladie,

---

<sup>20</sup> Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

## 5. Données manquantes et limites

### 5.1. Vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg

– **Concernant l'immunogénicité :**

- Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible chez les 12-17 ans (alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les sujets âgés de 12 ans et plus) ;
- Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans (l'étude sur les adultes de 18 - 55 ans ayant commencé plus tard, les premiers résultats seront disponibles dans les prochaines semaines) ;
- Aucune donnée sur l'immunogénicité chez les personnes ayant reçu un schéma hétérologue ;
- Aucune donnée d'immunogénicité n'est disponible pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité, ou une obésité, immunodéprimées ou enceintes.
- Les données très limitées vis-à-vis de BA.4-5 ;

– **Concernant la durée de l'immunogénicité :** le laboratoire n'a fourni que les résultats d'immunogénicité intermédiaire, obtenus un mois après l'administration du vaccin à évaluer.

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

– **Concernant la tolérance :**

- Aucune donnée de tolérance n'est disponible pour les 12-17 ans, alors que la demande du laboratoire repose sur une variation de l'AMM pour une dose de rappel chez les sujets à partir de 12 ans et plus ;
- Aucune donnée de tolérance n'est disponible spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans (l'étude sur les adultes de 18 - 55 ans ayant commencé plus tard, les premiers résultats seront disponibles dans les prochaines semaines) ;
- De manière générale, les données de tolérance à long terme pour le vaccin bivalent sont inexistantes. Des données sur la tolérance chez les adultes présentant une comorbidité ou chez les immunodéprimés ne sont pas disponibles.

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

## 5.2. Vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5

### – Concernant les données d’immunogénicité :

#### – Données précliniques :

- La méthode de « *Pseudovirus Neutralization Assay* » utilisée dans les études pré-cliniques d’immunogénicité n’est pas validée ;
- Aucune étude de *challenge* n’a été effectuée (infection volontaire par le SARS-CoV-2 post-vaccination chez les souris pour mesurer l’efficacité vaccinale) ;
- Il n’existe pas de données de comparaison directe entre les vaccins bivalents adaptés BA.1 et BA.4-5.

#### – Données cliniques :

- Comme accepté par l’EMA (et également acté par la FDA), le dossier de soumission ne contient pas de données cliniques d’immunogénicité. Celles-ci seront versées par Pfizer en post-AMM.

### – Concernant les données de tolérance :

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

## 6. Conclusion

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

Le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech a reçu une AMM conditionnelle (AMMc) le 21 décembre 2020<sup>21</sup>. Celle-ci a été modifiée le 1er septembre 2022, dans laquelle le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg est désormais autorisé pour l'immunisation active pour la prévention contre la Covid-19 chez les personnes de 12 ans et plus ayant reçu un schéma de primovaccination contre la Covid-19 pour une utilisation en dose de rappel. Le 12 septembre 2022, la Commission Européenne a accepté une variation de cette AMMc<sup>22</sup> du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg), également en dose de rappel, dans la même indication que celle du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg).

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance des vaccins adaptés bivalents (Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5). Ces données permettront d'actualiser la stratégie vaccinale à l'automne et de préciser la place des vaccins bivalents dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).

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

**1. Concernant les vaccins bivalents :**

- Ils sont à l'image de ce qui est fait pour lutter contre la grippe saisonnière dont le vaccin est adapté tous les ans en fonction des recommandations de l'OMS et prend en compte des variants qui sont les plus susceptibles de circuler pendant l'hiver.
- Les vaccins bivalents adaptés (Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Comirnaty Original/Omicron BA.4-5) sont très proches du vaccin Comirnaty Original. Ils contiennent, pour moitié des molécules d'ARNm codant la protéine Spike de la souche historique et, pour moitié, des ARNm codant la protéine spike des sous-variants d'Omicron. Les deux vaccins sont issus de la même plateforme vaccinale, contiennent la même quantité d'ARNm totale et ne diffèrent que dans la partie codante pour la spike

**2. Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/ Omicron BA.1 :**

- **La variation de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle**, délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 (15/15 µg) indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les

<sup>21</sup> Agence européenne des médicaments. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_en.pdf)

<sup>22</sup> European Medicines Agency. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval [12/09/22] [En ligne] 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>

personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu au moins une primovaccination complète contre la Covid-19 ;

- Les caractéristiques de ce vaccin à ARNm qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2 des souches Wuhan et Omicron (B.1.1.529). Le vaccin contient 15 µg de l'ARNm contenu dans le vaccin Comirnaty Original (déjà utilisé en population générale durant les campagnes de vaccination) et 15 µg du même ARNm modifié afin de prendre en compte le variant Omicron BA.1 ;
- **Les données d'immunogénicité, qui reposent sur deux sous-études de phase III (sous-étude E et D) et en particulier la sous-étude E qui est la seule à évaluer spécifiquement le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg :**
  - Dans ces études, les données analysées ont été recueillies un mois après l'administration de la quatrième dose (différents vaccins ont été utilisés selon les bras) chez des personnes ayant au préalable reçu trois doses de vaccin Comirnaty monovalent Original 30 µg ;
  - L'immunogénicité a été évaluée selon plusieurs critères de jugement définis par les ratios des moyennes géométriques (RMG) en titres d'anticorps neutralisants et par les différences des taux de séroréponse contre BA.1 et Wuhan en comparaison avec les personnes ayant reçu une quatrième dose avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg ;
  - Dans la sous-étude E, le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg a démontré ;
  - Une supériorité en termes de ratios des moyennes géométriques en titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA,1 (1,56 [1,17 ; 2,08]) et une non-infériorité en termes de différence de taux de séroréponse ;
  - Une non-infériorité contre la souche Wuhan en termes de RMG et de taux de séroréponse ;
  - Les MGT contre les sous-variants BA.4-5 ne permettent pas de conclure une différence de la réponse humorale du vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg par rapport au vaccin Comirnaty Original 30 µg,
- **Les données de tolérance qui montrent que :**
  - Les événements indésirables locaux de déclaration sollicitée les plus fréquents chez les vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg étaient : la douleur au site d'injection (58 %), la rougeur (7 %) et le gonflement (6 %), Les événements indésirables systémiques de déclaration sollicitée les plus fréquents étaient la fatigue (49 %), les maux de tête (34 %), la myalgie (22 %) et l'arthralgie (11 %), La réactogénicité était globalement similaire dans les différents bras, La plupart des effets indésirables de déclaration sollicitée étaient non-sévères et résolus après quelques jours.
  - L'analyse des événements indésirables de déclaration non sollicitée un mois après la vaccination n'a pas mis en évidence de problème de sécurité particulier,
  - Parmi les huit événements indésirables graves qui ont été recensés dans les différents groupes, un seul était considéré comme lié au vaccin : il s'agit d'une déshydratation sévère et d'une diarrhée chez une patiente de 78 ans survenues dans les deux jours qui ont suivi l'administration du vaccin Comirnaty Omicron BA,1 30 µg, Au sein du groupe Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, un reflux gastro-œsophagien pathologique a été rapporté chez un participant, mais cet événement indésirable de grade 3 (résolutif en quatre jours) a été considéré non lié à l'intervention par l'investigateur.
  - Aucun des événements indésirables graves n'a entraîné une sortie prématurée des études,



- Aucun décès n'a été rapporté, Aucun cas de myocardite/péricardite n'a été signalé, Par ailleurs, aucune grossesse n'a été enregistrée au cours de l'étude et les données cliniques disponibles sur la sécurité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.
- Au vu de l'ensemble des données, le profil de tolérance du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg semble acceptable et comparable à celui du vaccin Comirnaty Original 30 µg.

### 3. L'absence de données à ce jour :

- L'absence de données d'efficacité clinique en complément des données d'immunogénicité ;
- L'absence de données chez les 12-17 ans,
- L'absence de données spécifiquement sur le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg chez les adultes de 18 à 55 ans ;
- L'absence de données pour les populations particulières, notamment celles présentant une comorbidité (obésité, personnes immunodéprimées) et les femmes enceintes ;
- L'absence de données chez les personnes ayant reçu un schéma hétérologue ;
- L'absence de données sur la persistance au-delà de 28 jours d'une supériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg en comparaison avec le vaccin Comirnaty Original 30 µg ;
- L'absence de données de tolérance à long terme, même si les premières données disponibles montrent un profil de tolérance similaire au vaccin Comirnaty Original 30 µg pour lequel le recul est plus important ;
- L'absence de données lors d'une administration en première dose de rappel ;

### 4. Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/ Omicron BA.4-5 :

- **La variation de l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle**, délivrée par la Commission Européenne pour le vaccin Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5 (15/15 µg) indiquée pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus ayant reçu un schéma de primovaccination contre la Covid-19 ;
- Les caractéristiques de ce vaccin qui contient, comme le vaccin bivalent contre BA.1, deux ARNm du SARS-CoV-2 : l'un codant contre la souche originale Wuhan (Comirnaty Original) et l'autre codant pour une séquence commune des sous-lignages BA.4 et BA.5 du variant Omicron (Comirnaty Omicron BA.4-5).
- **Les données d'immunogénicité, qui reposent uniquement sur des données pré-cliniques évaluant des réponses des anticorps neutralisants chez des souris** ayant reçu une primovaccination avec le vaccin Comirnaty Original et une première dose de rappel avec le vaccin monovalent Omicron BA.4-5 ou avec le vaccin bivalent Original/Omicron BA.4-5 :
  - Le vaccin monovalent BA.4-5 a induit une réponse légèrement plus élevée contre les sous-lignages Omicron que le vaccin bivalent Original / Omicron BA.4-5..
  - Des données exploratoires de comparaison indirecte montrant une réponse d'anticorps neutralisant contre les sous-lignages BA.4-5 d'Omicron semblant plus élevée avec les vaccins



Comirnaty monovalent et bivalent adaptés contre Omicron BA.4-5 comparée au vaccin monovalent Comirnaty Omicron BA.1.

– **Les limites de données disponibles :**

- La méthode de « *Pseudovirus Neutralization Assay* » utilisée dans les études pré-cliniques d'immunogénicité n'est pas validée ;
- Il n'y a pas eu d'étude de *challenge* (infection expérimentale par le SARS-CoV-2) post-vaccination chez les souris pour mesurer l'efficacité vaccinale ;
- Il n'existe pas de données de comparaison directe de l'immunogénicité entre les vaccins adaptés BA.1 et BA.4-5 ;
- Cependant, les vaccins à ARNm bivalents ne sont pas des nouveaux vaccins, mais des vaccins adaptés aux souches circulantes, à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière. Ainsi, la plateforme vaccinale est la même, la quantité totale d'ARNm par dose également (la moitié codant pour la protéine spike de la souche ancestrale, la moitié contre la protéine spike modifiée correspondant aux différents sous-variants d'Omicron (BA.1 ; BA.4-5). **Il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. Cette procédure d'évaluation, basée sur des données plus limitées que lors d'une évaluation initiale, permet d'assurer la mise à disposition très rapide des vaccins les plus adaptés au contexte épidémiologique et à la souche circulante.**
- Le laboratoire fournira des données cliniques complémentaires d'immunogénicité et de tolérance du vaccin bivalent BA.4-5 post AMMc par la firme.

**5. Les autres informations disponibles relatives aux vaccins bivalents à ARN messager et en particulier :**

– **Sur le plan de l'immunogénicité :**

L'immunogénicité supérieure de tous les vaccins à ARNm bivalents adaptés à Omicron comparée aux vaccins monovalents originaux contre les différents variants sans toutefois qu'il soit possible de les comparer directement entre eux ;

– **Sur le plan de l'efficacité :**

- L'équivalence attendue entre les vaccins bivalents contre la souche Wuhan (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5) ;
- Les données israéliennes récentes sur l'efficacité d'une 4e dose du vaccin Comirnaty original obtenues à partir d'une cohorte de professionnels de santé ayant reçu leur 3e dose trois à six mois auparavant et qui évaluent l'efficacité contre les infections liées aux variants Omicron à 65 % [61 % - 68 %] dans les 30 jours qui suivent la vaccination<sup>23</sup> ;
- Une étude de la DREES de juillet 2022 a indiqué que le 2e rappel, pour les personnes de 60 ans ou plus, permet un surcroît de protection contre l'infection et de stopper l'érosion dans

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

le temps de la protection conférée par le premier rappel. La mise à jour de l'étude le 9 septembre 2022 précise, néanmoins, que cette protection s'érode dans le temps pour les personnes âgées de 80 ans et plus<sup>24</sup>;

#### – Les évènements indésirables :

- Les myocardites et les péricardites sont considérées comme un effet indésirable pouvant survenir rarement suite à une vaccination avec un vaccin à ARNm mais à une fréquence moins élevée que suite à une infection au SARS-CoV-2 ;
- **Les conclusions du PRAC de décembre 2021<sup>25</sup>** faisant état d'un risque de myocardites et de péricardites plus élevé chez les jeunes hommes après l'administration des vaccins à ARNm ;
- **Les données récentes d'EPI-PHARE<sup>26</sup>, qui confirment que le risque de myocardite est plus important pour les personnes de moins de 30 ans et que le risque de myocardite après la deuxième dose est plus important avec l'ARNm-1273 (Spikevax) comparé au vaccin BNT162b2 (Comirnaty), quel que soit le délai entre les doses ou le sexe des participants.** Ces résultats sont globalement cohérents avec les autres données de tolérance en vie réelle disponibles dans la littérature internationale et avec les données de pharmacovigilance ;

#### – Les recommandations internationales :

- Les recommandations émises par l'ECDC<sup>27</sup> et l'EMA le 6 septembre 2022 que les doses de rappel avec les vaccins bivalents adaptés à Omicron (Spikevax et Comirnaty) devaient en priorité être administrées aux personnes présentant des facteurs de risques de formes sévères de la maladie ;
- L'EMA<sup>28</sup> et la FDA<sup>29</sup> après avoir évalué les données de tolérance et d'immunogénicité pour Comirnaty Original/Omicron BA.1 et les données précliniques pour Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 ont rendu un avis favorable pour leur utilisation chez les personnes de 12 ans et plus ;

#### – Le contexte épidémiologique en France :

---

<sup>24</sup> Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses 22 juillet 2022 [En ligne] 2022. <https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiquede-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>

<sup>25</sup> European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 29 november - 2 december 2021. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-29-november-2-december-2021>

<sup>26</sup> Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022. [https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare\\_rapport\\_myocardite\\_rappel\\_covid19-1.pdf](https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare_rapport_myocardite_rappel_covid19-1.pdf)

<sup>27</sup> European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: recommendations on use of adapted vaccines [6 september] ; 2022. [European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19: recommendations on use of adapted vaccines \[6 september\] ; 2022.](https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/recommendations-on-use-of-adapted-vaccines)

<sup>28</sup> European Medicines Agency. Adapted vaccine targeting BA.4 and BA.5 Omicron variants and original SARS-CoV-2 recommended for approval [12/09/22] [En ligne] 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/adapted-vaccine-targeting-ba4-ba5-omicron-variants-original-sars-cov-2-recommended-approval>

<sup>29</sup> U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech Bivalent COVID-19 Vaccines for Use as a Booster Dose, august 31, 2022. Silver Spring: FDA; 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>

- Le contexte actuel caractérisé par la circulation majoritaire du sous-lignage BA.5 d'Omicron, et par la nécessité de **prévenir les formes graves chez les populations les plus à risque** ;
- Les données de Santé publique France décrivant les principales caractéristiques des cas graves de Covid-19 admis en réanimation<sup>30</sup>, Ces données confirment que les facteurs de risque de forme sévère préalablement identifiés par la HAS<sup>31</sup> sont aussi observés dans le contexte où le variant dominant est Omicron. Elles suggèrent également qu'en comparaison avec les patients hospitalisés à la suite d'une infection par le variant Delta, les patients hospitalisés à cause d'une infection par Omicron sont généralement plus âgés (âge médian de 69 et 63 ans pour Omicron et Delta respectivement) et plus souvent atteints de comorbidités (81 % versus 71 %). **Ces données confortent les précédentes recommandations de la HAS concernant la pertinence d'une dose de rappel additionnelle chez les personnes de plus de 60 ans, ainsi que chez les personnes immunodéprimées et les personnes avec comorbidités, quel que soit leur âge**<sup>32</sup>.

## Place des vaccins Comirnaty Original/Omicron BA.1 et Original/Omicron BA.4-5 dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19

La HAS **conclut** à une immunogénicité plus importante du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg contre le virus SARS-CoV-2 (souche originale et variants Delta, Omicron BA.1) et une réactogénicité similaire par rapport au vaccin monovalent Comirnaty, lorsqu'il est administré en dose de rappel chez les adultes ayant reçu deux doses et un rappel du vaccin Comirnaty Original. En l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent toutefois pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

**La HAS recommande donc d'intégrer le vaccin adapté bivalent Comirnaty/Omicron BA.1 15/15 µg dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 conformément à son AMMc (cf. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l'automne 2022).**

Concernant le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg, il s'agit d'une variation du vaccin visant à développer des anticorps les plus adaptés aux variants circulants. La procédure d'évaluation s'est donc basée sur des données plus limitées (précliniques) et permet d'assurer la mise à disposition très rapide d'un vaccin adapté au contexte épidémiologique et à la souche circulante sans que l'on puisse quantifier un potentiel gain sur l'efficacité clinique (à l'instar des vaccins contre la grippe saisonnière dont l'actualisation annuelle tient compte des virus qui sont le plus susceptibles de circuler pendant l'hiver, selon les préconisations de l'OMS). La bonne tolérance des vaccins à ARNm étant par ailleurs désormais établie, aucune différence n'est attendue entre les vaccins bivalents et monovalents sur ce plan.

**Aussi, la HAS recommande d'intégrer le vaccin bivalent Comirnaty Original/Omicron BA.4-5 15/15 µg dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19, conformément à son AMMc (cf.**

<sup>30</sup> Source : Description des principales caractéristiques des cas graves de COVID-19 admis en réanimation sur deux périodes (variant Delta du 02 juillet 2021 au 17 février 2022 et variant Omicron du 1er mai au 26 juillet 2022) signalés en France dans le cadre du réseau sentinelle de surveillance des cas graves.

<sup>31</sup> Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

<sup>32</sup> Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)

**Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Stratégie de vaccination contre la Covid-19 à l’automne 2022).**

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

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Méthodologie	66
Annexe 2.	Immunogénicité - Sous-étude D	67
Annexe 3.	Données d'immunogénicité complémentaires - Sous-étude E	78
Annexe 4.	Données complémentaires sur l'analyse de sous-groupe – Sous-étude E	84
Annexe 5.	Analyse de la tolérance de la sous-étude D	88

## Table des figures

Figure 1 : Réponses d'anticorps neutralisant après administration de deux doses de Comirnaty Original chez des souris naïves (groupes 4 et 5)	43
Figure 2 : Anticorps neutralisants induits par l'administration de vaccins monovalents et bivalents adaptés à Omicron BA.4-5 en 3ème dose chez des souris primovaccinées par deux doses de Comirnaty Original.	43
Figure 3 : comparaisons indirectes des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants entre les différents vaccins (Original et adaptés contre Omicron)	45

## Table des tableaux

Tableau 1 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent Comirnaty/Omicron BA.1	16
Tableau 2 : Objectifs d'immunogénicité principaux, secondaires et exploratoires. Sous-étude E.	18
Tableau 3 : Population d'analyse pour l'immunogénicité. Sous-étude E	19
Tableau 4 : MGT et RMG contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	21
Tableau 5 : Différence de taux de séroréponse Omicron BA.1 chez les participants (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration du vaccin	22
Tableau 6 : Moyennes géométriques de titres d'anticorps (MGT) chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie ; sous-groupe d'étude pour l'analyse d'immunogénicité) avec ou sans preuve d'infection antérieure pas le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (4e dose).	23
Tableau 7 : MGT chez les adultes de 55 et plus (Cohorte Sentinelle) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (4e dose).	25
Tableau 8 : MGT contre les sous-lignages Omicron chez les participants (cohorte sentinelle) de 55 et plus sans évidence d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	26

Tableau 9 : MGT contre Omicron BA.1 selon les antécédents d'infection des participants de 55 ans et plus (Cohorte élargie, sous-groupe de population pour l'analyse d'immunogénicité).	27
Tableau 10 : MGT contre Wuhan selon les antécédents d'infection des participants de 55 ans et plus (Cohorte élargie, sous-groupe de la population pour l'analyse d'immunogénicité).	28
Tableau 11 : Taux de séroréponse contre Omicron BA.1 chez les participants de 55 ans et plus selon l'antécédent d'infection	28
Tableau 12 : Taux de séroréponse contre Wuhan chez les participants de 55 ans et plus selon l'antécédent d'infection	29
Tableau 13 : Sous étude E – Caractéristiques de la population incluse dans l'analyse de tolérance (Safety Set)	31
Tableau 14 : Fréquences de survenue (en pourcentage) des réactions locales, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (Safety set)	31
Tableau 15 : Survenue des réactions systémiques, en fonction de la sévérité, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (Safety set)	32
Tableau 16 : Nombre (%) de participants signalant au moins un évènement indésirable entre l'injection et un mois après chez des personnes de plus de 55 ans – Sous-étude E (Safety population)	33
Tableau 17 : Nombre de participants ayant signalé au moins un évènement indésirable dans un mois suivant l'injection – Cohorte étendue – Participants de plus de 55 ans – Sous-étude E (Safety Population)	34
Tableau 18 : Nombre de participants ayant signalé au moins un évènement indésirable grave dans le mois suivant l'injection, chez les personnes de plus de 55 ans – sous-étude E (Safety population)	37
Tableau 19 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin bivalent Comirnaty/Omicron BA.4-5	40
Tableau 20 : Design de l'étude pré-clinique d'immunogénicité	41
Tableau 21 : Augmentation des taux d'anticorps entre la deuxième avec le vaccin original et la troisième dose avec le vaccin adapté contre Omicron BA.4-5	44
Tableau 22 : Les données de sécurité jusqu'à un mois après la dose de rappel (dose 3) pour les participants des cohortes 1 et 4.	46
Tableau 23 : Nombre (%) de participants ayant signalé au moins un évènement indésirable de la dose 3 ou de la dose 4 dans les 7 jours suivant la dose 3 ou la dose 4 de Comirnaty Original, Comirnaty Omicron monovalent, Comirnaty bivalent Original + Omicron ou Comirnaty monovalent Bêta à une dose de 30 µg dans les études C4591001, Études C4591031 Sous-étude D et C4591031 Sous-étude E	48
Tableau 24 : Objectifs d'immunogénicité, secondaires et exploratoires, Sous-étude D,	67
Tableau 25 : Population d'analyse d'immunogénicité. Sous-étude D	68
Tableau 26 : MGT contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 et 55 ans (cohorte élargie) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin	69
Tableau 27 : GMFR chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte élargie) sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	70



Tableau 28 : MGT chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2-jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	71
Tableau 29 : GMFR chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans infection et les participants avec et sans infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	72
Tableau 30 : Taux de séroréponse chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans infection et les personnes avec et sans infection un mois après l'administration du vaccin.	73
Tableau 31 : MGT chez les adultes de 18 à 55 ans par sous-groupe (Cohorte élargie) avec et sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.	74
Tableau 32 : GMFR contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 à 55 ans sans et avec infection par sous-groupe.	75
Tableau 33 : Taux de séroréponse contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 à 55 ans sans et avec infection par sous-groupe.	76
Tableau 34 : MGT et RMG contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie) sans et avec preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois à l'administration du vaccin.	78
Tableau 35 : Différence de taux de séroréponse contre Omicron BA.1 chez les participants (Cohorte élargie ; sous-groupe pour l'analyse d'immunogénicité) avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-Cov-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin	78
Tableau 36 : Taux de séroréponse contre les variants Omicron, Wuhan et delta chez les participants de 55 ans et plus (cohorte sentinelle) sans évidence d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin,	79
Tableau 37 : GMFR contre les variants Omicron, Wuhan et delta chez les participants de 55 ans et plus (cohorte sentinelle) sans évidence d'infection antérieure par le SARS-COV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin,	79
Tableau 38 : MGT par sous-groupe chez les participants de 55 ans et plus avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (Cohorte élargie),	80
Tableau 39 : Taux de séroréponse par sous-groupe chez les participants de 55 ans et plus avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (Cohorte élargie),	81
Tableau 40 : Sous-étude D – Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'analyse de tolérance (Safety Set)	88
Tableau 41 : Survenue des réactions locales, en fonction de la sévérité, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety set)	88
Tableau 42 : Survenue des réactions systémiques, en fonction de la sévérité, dans les 7 jours après l'injection chez les personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety set)	89
Tableau 43 : Nombre (%) de participants signalants au moins un évènement indésirable entre l'injection et un mois après chez des personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety population)	90



Tableau 44 : Nombre de participants ayant rapporté au moins un évènement indésirable dans le mois suivant l'injection – Cohorte étendue – Participants de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety Population) 90

Tableau 45 : Nombre de participant ayant signalé au moins un évènement indésirable grave dans le mois suivant l'injection, chez les personnes de 18 à 55 ans – sous-étude D (Safety population) 91

## Annexe 1. Méthode de travail

Cette recommandation vaccinale a été élaborée par le service Evaluation en santé publique et Evaluation des vaccins (SESPEV) sous la direction de Patricia MINAYA FLORES,

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

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

La synthèse et l'analyse des données ont été effectuées par Baptiste REBISCOUL, Sindy RIOS-YEPES et Clément PIEL, sous la coordination de Clément PIEL.

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

## Annexe 2. Immunogénicité - Sous-étude D

Cet essai de phase III a inclus environ 600 adultes de 18 à 55 ans en bonne santé de 18 à 55 ans, sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, qui avaient auparavant reçu trois doses de Comirnaty (la dernière troisième dose ayant été administrée 90 à 180 jours avant l'administration du Comirnaty/Omicron BA. 30 µg). Environ 600 participants ont été randomisés pour recevoir la 4e dose de rappel.

L'évaluation de l'immunogénicité conférée par l'administration d'une quatrième dose avec le vaccin Comirnaty monovalent Omicron BA.1 30 µg en comparaison avec le vaccin Comirnaty monovalent Original 30 µg repose sur plusieurs critères de jugements (cf. Tableau 24) :

- L'objectif principal consiste à démontrer la supériorité et la non-infériorité du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg par rapport à Comirnaty Original 30 µg ;
- L'objectif secondaire consiste à démontrer la « super » supériorité du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ;
- Le protocole de la sous-étude D prévoit également d'étudier d'autres critères de jugement exploratoires afin de décrire la réponse immunitaire du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg comme 4e ou 5e dose, décrire la réponse immunitaire contre la souche Wuhan et les VOC dans un groupe de 30 participants ou décrire les cas confirmés de Covid-19 ainsi que les formes graves de la maladie.

Tableau 24 : Objectifs d'immunogénicité, secondaires et exploratoires, Sous-étude D,

Objectif	Paramètres
<b>Critère de jugement principal</b>	
Démontrer la supériorité <sup>a</sup> et la non-infériorité <sup>b</sup> du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg par rapport à Comirnaty Original 30 µg.	– RMG contre BA.1 – Différence de taux de séroréponse
<b>Critère de jugement secondaire</b>	
Démontrer la « super » supériorité <sup>d</sup> du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg.	– RMG contre BA.1
<b>Critères de jugement exploratoires</b>	
Décrire la réponse immunitaire du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg comme 4e ou 5e dose.	– MGT contre BA.1 et Wuhan – GMFR – Différence de taux de séroréponse.
Décrire la réponse immunitaire contre le variant Wuhan et les VOC dans un groupe de 30 participants.	Titres d'anticorps neutralisants contre Wuhan et contre les VOC
Décrire les cas confirmés de Covid-19 ainsi que les formes graves de la maladie.	Cas confirmés de Covid-19 Cas sévères de Covid-19

- a. La supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMR est supérieure à 1  
b. La non-infériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC (95 %) du taux de la séroréponse est supérieure à -5  
c. La séroréponse est définie comme l'atteinte de  $\geq 4$ -fold-rise. Si la mesure avant la vaccination est inférieure à LLOQ et si la mesure post vaccination est  $\geq 4$  xLLOQ, on considère donc une séroréponse.  
d. La « super » supériorité est démontrée si la borne inférieure de l'IC à 95 % du GMR est supérieure à 1,5

Source : Tableau 1 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

### Population d'analyse :

Au total, 640 sujets ont été randomisés pour recevoir la quatrième dose et 98 % ont complété un mois de suivi (disposition de sujets). Ensuite, 336 adultes de 18 à 55 ans (soit 96 % de la population initiale)

avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 et jusqu'à un mois après l'administration des vaccins d'intervention ont conformé la population d'évaluation d'immunogénicité (dont 273 adultes sans preuve d'infection). La cohorte élargie n'a pas inclus 60 sujets de la cohorte sentinelle (cf. Tableau 25).

Une cohorte sentinelle de 60 participants (dont 31 adultes dans le groupe d'intervention et 29 adultes dans le groupe Comirnaty Original) a été incluse dans l'analyse de critères de jugement exploratoires (cf. Tableau 25).

Tableau 25 : Population d'analyse d'immunogénicité. Sous-étude D

Groupe d'intervention	Disposition de sujets		Cohorte d'évaluation d'immunogénicité				Cohorte élargie		Cohorte sentinelle	
	n	%	n sans infection	n avec infection	Total	%	n	%	Total	%
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	315	49,2	132	36	168	50	284	49	31	51,7
Comirnaty Original 30 µg	325	50,8	141	27	168	50	296	51	29	48,3
<b>Total</b>	<b>640</b>	<b>100</b>	<b>273</b>	<b>63</b>	<b>336</b>	<b>100</b>	<b>580</b>	<b>100</b>	<b>60</b>	<b>100</b>

Source : Tableaux 4, 6, 14.2, 14.3 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

## Principaux Résultats d'immunogénicité :

Dans la population d'analyse principale d'immunogénicité :

### 1. Analyse de supériorité RMG contre Omicron BA.1 :

Dans la population sans infection antérieure et un mois après l'administration du vaccin, le RMG chez les personnes vaccinées avec Comirnaty Omicron BA.1 30 µg était de 1,75 (IC 95 % : 1,39 ; 2,22). La borne inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à 1, **ce qui montre une simple supériorité du vaccin monovalent BA.1 contre Omicron :**

- MGT Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 1 929 (IC 95 % : 1 631,5 ; 2 281,1).
- MGT Comirnaty Original 30 µg : 1 099,6 (IC 95 % : 1, 39; 2,22)
- **RMG : 1,75 (IC 95 % [bilatéral] : 1,39 ; 2,22)**

Dans la population **avec ou sans preuve d'infection antérieure**, la simple supériorité a également été observée : RMG 1,83 (IC 95 % : 1,43 ; 2,33). **Enfin, le critère d'une « super » supériorité n'a pas été atteint pour les deux populations (sans infection, sans et avec infection).**

### 2. Analyse de non-infériorité contre Omicron BA.1 :

Chez les adultes sans preuve d'infection antérieure, on note que 62,3 % des personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ont atteint une séroréponse contre Omicron, tandis que 39 % des personnes vaccinées avec Comirnaty Original 30µg ont atteint une séroréponse contre le même variant. La différence des taux de séroréponse était de 23 % (IC 95 % : 11,1 ; 34,3 %). La non-infériorité a été démontrée, car la borne inférieure était supérieure au seuil de -5 %.

Une non-infériorité contre le variant Omicron BA.1 du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30µg a été montrée, car la borne inférieure était supérieure au seuil de 5 % (taux de séroréponse de 23 % [11,1 ; 34,3 %]).

## Résultats secondaires d'immunogénicité :

### Dans la cohorte élargie :

#### 1. RMG contre Omicron BA.1 :

Dans la cohorte élargie sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2, **on observe un RMG de 1,96 (IC 95 % : 1,62 ; 2,37). Une « super » supériorité du vaccin Comirnaty Omicron 30 µg a été attestée**, car la borne inférieure du RMG était supérieure à 1,5.

#### 2. MGT contre Omicron et Wuhan

**Chez les adultes sans preuve d'infection antérieure**, une augmentation des MGT contre Omicron BA.1 a été observée dans les deux groupes d'intervention un mois après l'administration du vaccin (cf. Tableau 26). Cependant, une MGT plus importante a été observée chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg que chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg (2 086,7 [1 812 ; 2 402] vs 1 063,2 [(935,8 ; 1 207,9])).

Quant à la souche originale, l'augmentation des MGT était similaire dans les deux groupes d'intervention un mois après l'administration du vaccin : 11 997,1 (IC 95 % : 10 553,5 ; 13 638,3) vs 12 009,9 (IC 95 % : 10 744,3 ; 13 424,6) pour le groupe Comirnaty Omicron 30 µg et Comirnaty Original 30µg respectivement.

Tableau 26 : MGT contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 et 55 ans (cohorte élargie) sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin

Variant	Temps	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg		Comirnaty Original 30 µg	
		n	MGT (IC 95 % bilatéral)	n	MGT (IC 95 % bilatéral)
Omicron BA.1	Prévaccination	206	374,1 (315,8 ; 443,2)	226	315 (269 ; 368,9)
	<b>Postvaccination</b>	<b>208</b>	<b>2 086 (1 812 ; 2 402)</b>	<b>228</b>	<b>1 063,2 (935,8 ; 1 207,9)</b>
Wuhan	Prévaccination	205	4 430,2 (3 852 ; 5 095,3)	226	3 999 (3 529,5 ; 4 531)
	<b>Postvaccination</b>	<b>207</b>	<b>11 997,1 (10 553,5 ; 13 638,3)</b>	<b>227</b>	<b>12 009,9 (10 744,3 ; 13 424,6)</b>

Source : Tableau 14 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

#### 3. GMFR contre Omicron BA.1 et Wuhan

Dans **la cohorte élargie et chez les participants sans preuve d'infection** jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, une GMFR contre Omicron BA.1 plus élevée a été observée chez les participants qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg par rapport au groupe contrôle : 5,6 (IC 95 % : 4,9 ; 6,4) contre 3,4 (IC 95 % : 3 ; 3,8).

En revanche, les GMFR contre Wuhan étaient similaires dans les deux groupes : 2,7 (IC 95 % : 2,4 ; 3) et 3 (IC 95 % : 2,7 ; 3,3) pour les personnes qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et Comirnaty Original 30 µg respectivement (cf. Tableau 27).

Tableau 27 : GMFR chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte élargie) sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.

Variant (NT50)	Comirnaty Omicron 30 µg		Comirnaty Original 30 µg	
	n	GMFR (IC bilatéral 95 %)	n	GMFR (IC bilatéral 95 %)
Omicron	206	5,6 (4,9 ; 6,4)	226	3,4 (3 ; 3,8)
Wuhan	204	2,7 (2,4 ; 3)	225	3 (2,7 ; 3,3)

Source : Tableau 15 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

La MGT et le GMFR contre Omicron BA.1 étaient plus importantes chez les individus qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg que chez ceux du groupe contrôle.

Les MGT et les GMFR contre Wuhan étaient similaires dans les deux groupes d'intervention.

#### 4. Différence des taux de séroréponse contre Omicron BA.1 :

La différence des taux de séroréponse était de 21,4 % (IC 95 % : 12 % ; 30,4 %) chez les participants sans antécédent d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg par rapport au groupe contrôle : chez ceux ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, le taux de séroréponse était de 61,7 % (IC 95 % : 54,6 % ; 68,3 %), tandis que chez ceux ayant reçu le vaccin Comirnaty Original 30 µg, ce taux était de 40,3 % (IC 95 % : 33,8 ; 47 %). La non-infériorité du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg a été démontrée car la borne inférieure était supérieure au seuil de -5 %.

La différence de taux de séroréponse contre Omicron était similaire dans la population avec et sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2 (22 % [13,8 % ; 29,9 %]).

La non-infériorité du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg a été démontrée.

#### 5. Taux de séroréponse contre Omicron BA.1 et Wuhan :

Pour les participants sans infection, le taux de séroréponse contre Omicron BA.1 était plus élevé chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg par rapport au groupe contrôle :

- Dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (127/206) : 61,7 % (IC 95 % : 54,6 % ; 68,3 %).
- Dans le groupe Comirnaty Original 30 µg (91/226) : 40,3 % (IC 95 % : 33,8 % ; 47 %).

En revanche, le taux de séroréponse contre Wuhan était plus faible dans les deux groupes, notamment chez les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg :

- Dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (55/204) : 27 % (IC 95 % : 21 % ; 33,6 %).
- Dans le groupe Comirnaty Original 30 µg (76/225) : 33,8 % (IC 95 % : 27,6 % ; 40,4 %).

Le taux de séroréponse contre Omicron BA.1 était plus important dans les deux groupes d'intervention que le taux de séroréponse contre Wuhan.

## Cohorte Sentinelle

### 1. MGT contre Omicron BA.1 et Wuhan

Pour les deux groupes d'intervention, les participants sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, ont présenté des MGT contre Omicron BA.1 inférieures par rapport aux MGT contre Wuhan et Delta : la MGT contre Omicron chez les participants ayant reçu le vaccin Omicron BA.1 30 µg (n = 21) était de 560,8 (IC 95 % : 301,1 ; 1 044,7), alors que les MGT contre Wuhan et Delta étaient de 1 301,3 (IC 95 % : 811,8 ; 2 086) et de 1 259 (IC 95 % 745,3 ; 2 127) respectivement. Dans le groupe de contrôle (n = 24), des MGT plus importantes contre Wuhan (1 298,6 [980,2 ; 1 720,4]) et Delta (1 208,2 [868,1 ; 1 681,4]) par rapport à Omicron BA.1 (310,9 [228,5 ; 423]) ont également été constatées. Les MGT restaient similaires contre Wuhan et Delta pour les deux groupes d'intervention (cf. Tableau 28).

Tableau 28 : MGT chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans preuve d'infection par le SARS-CoV-2-jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.

Variant (FFRNT)	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n = 21) MGT (IC 95 %)	Comirnaty Original 30 µg (n=24) MGT (IC 95 %)
Omicron BA.1	560,8 (301,1 ; 1 044,7)	310,9 (228,5 ; 423)
Wuhan	1 301,3 (811,8 ; 2 086)	1 298,6 (980,2 ; 1 720,4)
Delta	1 259 (745,3 ; 2 127)	1 208,2 (868,1 ; 1 681,4)

Source : Tableau 14.30 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

En comparant les deux populations de cohortes sentinelles, c'est-à-dire la cohorte de participants sans preuve d'infection versus **la cohorte de personnes avec et sans preuve d'infection** jusqu'à un mois après l'administration du vaccin, il a été constaté que :

→ La MGT contre Omicron observée chez les participants ayant reçu le vaccin **Comirnaty Omicron BA.1 30 µg** était plus importante dans la cohorte des participants avec et sans infection par rapport à la cohorte des participants uniquement sans infection :

- MGT chez les participants sans infection (n = 21) : 560,8 (IC 95 % : 301,1 ; 1 044,7).
- MGT chez les participants avec et sans infection (n = 29) : 1 044,7 (IC 95 % 563,7 ; 1935,8)

Chez les sujets avec ou sans infection ayant été vaccinés avec Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, les MGT contre Wuhan et Delta étaient également plus élevées par rapport aux personnes qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg **de la cohorte sentinelle sans infection**.

→ Quant au variant Wuhan, il a été observé que :

- Les participants avec ou sans infection ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ont présenté une MGT de 2 114,4 (IC 95 % : 1 308,4 ; 3 417), tandis que la MGT chez les adultes uniquement sans infection était de 1 301,3 (IC 95 % : 811,8 ; 2 086). En revanche, les MGT du groupe Comirnaty Original 30 µg restaient similaires dans les deux cohortes d'analyse : 1 298,6 (IC 95 % : 980,2 ; 1 720,4) et 1 495,1 (IC 95 % : 1 119,1 ; 1 997,5) pour la cohorte sentinelle sans infection et la cohorte sentinelle de participants avec et sans infection respectivement.



- La MGT contre Delta était aussi plus importante chez les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg avec et sans infection par rapport aux participants du même groupe sans antécédent d'infection : 1 259 (IC 95 % 745,3 ; 2 127) contre 2 139,9 (IC 95 % : 1 272,5 ; 3 598,4).
- Au sein du groupe contrôle, les MGT contre Delta restaient similaires dans les deux cohortes : 1 208,2 (IC 95 % 868,1 ; 1 681,4) pour la cohorte sentinelle de participants sans infection et 1 408,4 (IC 95 % 1 021,9 ; 1 941,1) pour la cohorte de personnes sans et avec infection.

Dans la cohorte sentinelle des participants sans infection, des MGT contre Omicron BA.1 inférieures par rapport aux variants Wuhan et Delta ont été observées pour les deux groupes d'intervention.

En comparant les deux populations des cohortes sentinelles, les MGT contre Omicron, Wuhan et Delta dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg étaient plus importantes chez les participants avec et sans infection par rapport aux participants uniquement sans infection.

## 2. GMFR contre Omicron BA.1 et Wuhan

Dans la cohorte **sentinelle sans et avec preuve d'infection jusqu'à** un mois après l'administration de la 4e dose, on observe une GMFR contre Omicron plus importante chez les personnes qui ont reçu le Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (7,2 [5,1 ; 10,1]) comparée à celle observée dans le groupe contrôle (3,7 [2,6 ; 5,2]).

Les GMFR contre Wuhan et Delta étaient semblables dans les deux groupes d'intervention (cf. Tableau 29) ; La GMFR était également plus importante chez les personnes sans infection et vaccinées avec Comirnaty Omicron BA.1 30 µg.

Tableau 29 : GMFR chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans infection et les participants avec et sans infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.

Variant (FFRNT)	Sans infection		Avec et sans infection		
	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n = 21)	Comirnaty (n=24)	Comirnaty Omicron BA.1 à 30 µg (n = 29)	Comirnaty (n= 29)	
	GMFR (IC 95 %)	GMFR (IC 95 %)	GMFR (IC 95 %)	GMFR (IC 95 %)	
Omicron BA.1	8,1 (5,4 ; 12,2)	3,6 (2,8 ; 4,7)	7,2 (5,1 ; 10,1)	3,7 (2,6 ; 5,2)	
Wuhan	3,2 (2,5 ; 4,2)	3,5 (2,6 ; 4,7)	3,3 (2,6 ; 4,1)	3,4 (2,5 ; 4,6)	
Delta	3,5 (2,4 ; 5,1)	3 (2 ; 4,3)	3,5 (2,6 ; 4,7)	2,8 (2,0 ; 4 ; 0)	

Source : Tableaux 17, 14.33 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

Les participants sans et avec preuve d'infection et qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ont présenté une GMFR plus importante que les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg. Les GMFR contre Wuhan et Delta restaient semblables dans les deux groupes d'intervention.

## 3. Taux de réponse contre Omicron BA.1, Wuhan et Delta :

Dans la cohorte **sentinelle de participants avec et sans infection**, dans les deux groupes d'intervention, le taux de séroréponse était plus important contre Omicron BA.1 que contre Wuhan et Delta. Les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ont présenté un taux plus important contre Omicron BA.1 que les vaccinés avec Comirnaty (82,8 % [64,2 ; 94,2] vs 58,6 % [38,9 ; 76,5]). Le taux contre Delta était également plus important chez les vaccinés avec Comirnaty Omicron BA.1 30 µg que chez les personnes du groupe contrôle : 51,7 % (IC 95 % : 32,5 % ; 70,6 %) et 44,8 % (IC 95 % : 26,4 %).

Quant au variant Wuhan, les taux de séroréponse étaient similaires dans les deux groupes d'intervention (cf. Tableau 30).

Les taux de séroréponse contre Wuhan et Delta observés dans la cohorte sentinelle sans infection étaient similaires à la cohorte sentinelle avec et sans preuve d'infection.

**Tableau 30 : Taux de séroréponse chez les participants de 18 à 55 ans (cohorte Sentinelle) sans infection et les personnes avec et sans infection un mois après l'administration du vaccin.**

Variant	Sans infection				Sans et avec infection			
	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n = 21)		Comirnaty Original (n= 21)		Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n = 29)		Comirnaty Original (n= 29)	
	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)	n	% (IC 95 %)
Omicron BA.1	18	85,7 (63,7 ; 97)	15	62,5 (40,6 ; 81,2)	24	82,8 (64,2 ; 94,2)	17	58,6 (38,9 ; 76,5)
Wuhan	10	47,6 (25,7 ; 70,2)	12	50 (29,1 ; 70,9)	14	48,3 (29,4 ; 67,5)	14	48,3 (29,4 ; 67,5)
Delta	11	52,4 (29,8 ; 74,3)	11	45,8 (25,6 ; 67,2)	15	51,7 (32,5 ; 70,6)	13	44,8 (26,4 ; 64,3)

Source : Tableaux 18, 14.35 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

On souligne, toutefois, les faibles effectifs observés dans chaque groupe d'intervention des deux cohortes sentinelles, notamment ceux de la cohorte sentinelle des adultes sans preuve d'infection : 21 sujets ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 et 24 personnes ont été vaccinées avec Comirnaty Original.

## Analyse de sous-groupe (Cohorte élargie) :

### 1. MGT contre Omicron BA.1

Concernant l'âge (cf. Tableau 31), des MGT contre Omicron similaires dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (2 672 [1 957,7 ; 3 646,9] et 2 632 [2 247, 3, 3 082,5] chez les adultes de 18 à 30 ans et 31 à 55 ans respectivement) ont été constatées. En revanche, une MGT contre Omicron BA.1 plus élevée chez les jeunes vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg a été notée par rapport aux adultes plus âgés : 1 838,9 (IC 95 % : 1323,4 ; 2 555,2) contre 1 356,9 (IC 95 % : 1 168,4 ; 1 575,9).

Les MGT contre Omicron BA.1 étaient plus importantes chez les personnes séropositives que les séronégatives dans les deux bras d'intervention :

- Groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 8 108,3 (IC 95 % 5 535,1 ; 11 877,8) vs 2 115,1 (IC 95 % : 1 844, 2 ; 2 425,8).
- Groupe Comirnaty Original 30 µg : 5 535,2 (IC 95 % : 4 086,1 ; 7 498,3) vs 1 108,2 (IC 95 % : 974,1 ; 1 260,7).

Les MGT contre Omicron BA.1 étaient semblables en fonction du sexe des participants.

## 2. MGT contre Wuhan

Quant à l'âge, des MGT contre Wuhan étaient similaires dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (14 660,5 et 14 051,8 pour les jeunes de 18 à 30 ans et pour les adultes de 31 à 55 ans, respectivement). Cependant, chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg, la MGT était légèrement plus élevée chez les plus jeunes par rapport aux plus âgés : 15 866,6 (IC 95 % 12 009,2 ; 20 963,1) contre 13 748,4 (IC 95 % 12 246,2 ; 15 434,9).

Les MGT contre Wuhan chez les personnes séropositives étaient plus importantes que chez les personnes séronégatives dans les deux groupes d'intervention (cf. Tableau 25) :

- Dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 33 529,1 (IC 95 % 24 058,3 ; 46 728,2) vs 11 906,3 (IC 95 % : 10 489 ; 13 515).
- Dans le groupe Comirnaty Original 30 µg : 31 027,6 (24 413,3 ; 39 434) vs 12 152,2 (10 899,9 ; 13 548,4)

**Tableau 31 : MGT chez les adultes de 18 à 55 ans par sous-groupe (Cohorte élargie) avec et sans preuve d'infection jusqu'à un mois après l'administration du vaccin.**

Sous-groupe	n <sup>a</sup>	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg MGT (IC 95 % bilatéral)	n	Comirnaty Original 30 µg MGT (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA. 1 NT50</b>				
<b>Âge</b>	<b>229</b>		<b>280</b>	
18 à 30 ans	33	2 672,0 (1 957,7 ; 3 646,9)	41	1 838,9 (1 323,4 ; 2 555,2)
31 à 55 ans	229	2 632,0 (2 247,3 ; 3 082,5)	239	1 356,9 (1 168,4 ; 1 575,9)
<b>Sexe</b>	<b>262</b>		<b>280</b>	
Masculin	139	2 676,8 (2 210,3 ; 3 241,8)	149	1 476,3 (1 232,6 ; 1 768,1)
Féminin	123	2 592,8 (2 086,9 ; 3 221,2)	131	1 355,9 (1 099,8 ; 1 671,5)
<b>Statut sérologique</b>	<b>262</b>		<b>280</b>	
Positif <sup>b</sup>	43	8 108,3 (5 535,1 ; 11 877,8)	43	5 535,2 (4 086,1 ; 7 498,3)
Négatif	219	2 115,1 (1 844,2 ; 2 425,8)	237	1 108,2 (974,1 ; 1 260,7)
<b>Wuhan NT50</b>				
<b>Âge</b>	<b>260</b>		<b>279</b>	
18 à 30 ans	34	14 660,5 (10 750,8 ; 19 992,1)	41	15 866,6 (12 009,2 ; 20 963,1)
31 à 55 ans	226	14 051,8 (12 221,6 ; 16 156)	238	13 748,4 (12 246,2 ; 15 434,9)
<b>Sexe</b>	<b>260</b>		<b>279</b>	
Masculin	137	14 514,5 (12 170,2 ; 17 310,3)	148	15 031,1 (12 974,9 ; 17 413,2)
Féminin	123	13 713,6 (11 381,1 ; 16 524)	131	13 000,7 (11 134,7 ; 15 179,3)
<b>Statut sérologique</b>	<b>260</b>		<b>279</b>	
Positif <sup>b</sup>	43	33 529,1 (24 058,3 ; 46 728,2)	43	31 027,6 (24 413,3 ; 39 434)

Sous-groupe	n <sup>a</sup>	Comirnaty Omicron BA.1 30 µg MGT (IC 95 % bilatéral)	n	Comirnaty Original 30 µg MGT (IC 95 % bilatéral)
Négatif	217	11 906,3 (10 489 ; 13 515)	236	12 152,2 (10 899,9 ; 13 548,4)

a. Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation.

b. Test positif (N-binding), test positif par NAAT ou antécédent médical confirmant une infection au SARS-CoV-2

Source : Tableau 14.24 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

Dans le groupe Comirnaty Original 30 µg, les MGT contre Omicron BA.1 étaient plus élevées chez les jeunes adultes par rapport aux adultes. En revanche, la MGT restait similaire dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1.

Les MGT contre Omicron et contre Wuhan étaient plus importantes chez les séropositifs que chez les séronégatifs dans les deux groupes d'intervention.

### 3. GMFR contre Omicron BA.1 et Wuhan :

**Dans la population sans preuve d'infection**, la GMFR contre Omicron était plus élevée chez les participants ayant reçu le Comirnaty Omicron BA.1 par rapport au groupe Comirnaty Original 30 µg (5,7 [5,0 ; 6,5] vs 3,5 [3,0 ; 3,9]).

En comparant les GMFR contre Omicron au sein du même groupe d'intervention, les GMFR étaient similaires chez les personnes séropositives et les personnes séronégatives :

- Dans le groupe du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, les GMFR étaient de 6 (IC 95 % 1 ; 9,2) et de 5,7 (IC 95 % : 5,0 ; 6,5) respectivement.
- Dans le groupe contrôle, les deux sous-groupes présentaient des GMFR similaires (3,5 [2,5 ; 4,8] et 3,5 [3,0 ; 3,9] respectivement).

Quant au variant Wuhan, des GMFR similaires chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg et chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (cf. Tableau 32).

Tableau 32 : GMFR contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 à 55 ans sans et avec infection par sous-groupe.

Sous-groupe	n <sup>a</sup>	Comirnaty Omicron BA.1 GMFR (IC 95 % bilatéral)	n <sup>a</sup>	Groupe Comirnaty Original GMFR (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA. 1 NT50</b>				
<b>Statut sérologique</b>	<b>260</b>		<b>277</b>	
Séropositifs	43	6 (1 ; 9,2)	42	3,5 (2,5 ; 4,8)
Négatifs	217	5,7 (5,0 ; 6,5)	235	3,5 (3,0 ; 3,9)
<b>Wuhan NT50</b>				
<b>Statut sérologique</b>	<b>257</b>		<b>277</b>	
Séropositifs	43	3,0 (2,2 ; 4,1)	43	2,6 (1,9 ; 3,5)
Négatifs	214	2,7 (2,4 ; 3,0)	234	3,0 (2,7 ; 3,4)

a. Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation

Il n'existe pas de données concernant l'âge.

Source : Tableau 14.26 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

La GMFR contre Omicron était plus élevée dans le groupe d'intervention (pour les personnes séropositives ainsi que les séronégatives) par rapport au groupe Comirnaty Original 30 µg.

#### 4. Taux de séroréponse contre Omicron BA.1 et Wuhan

Dans le groupe du vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, **un taux de séroréponse contre Omicron BA.1** plus important a été observé chez les personnes séronégatives par rapport aux séropositives : 61,8 % (IC 95 % : 54,9 % ; 68,2 %) contre 55,8 % (IC 95 % : 39,9 % ; 70,9 %). En revanche, dans le groupe contrôle, les taux de séroréponse étaient similaires chez les séronégatifs et chez les séropositifs (40,5 % [25,6 % ; 56,7 %] vs 40,4 % [34,1 % ; 47 %]).

En ce qui concerne **les taux de séroréponse contre Wuhan**, les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et qui ont présenté une preuve d'infection positive à la Covid-19, ont enregistré un taux de séroréponse plus important par rapport aux adultes séropositifs vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg (cf. Tableau 33) :

- Dans le groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 34,9 % (IC 95 % 21 % ; 50,9 %).
- Dans le groupe Comirnaty Original 30 µg : 25,6 % (IC 95 % : 13,5 % ; 41,2 %).

Au sein du groupe Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, les personnes séropositives ont présenté un taux de séroréponse contre Wuhan plus important que les participants séronégatifs : chez les séropositifs, le taux était de 34,9 % (IC 95 % : 21 % ; 50,9 %), tandis que chez les séronégatifs, ce taux était de 26,6 % (IC 95 % : 20,8 % ; 33,1 %). Au contraire, dans le groupe Comirnaty Original 30 µg, les sujets positifs à la Covid-19 ont enregistré un taux de séroréponse inférieur par rapport aux participants qui ont un résultat négatif à la Covid-19 (25,6 % [13,5 % ; 41,2 %]) versus 34,2 % [28,1 % ; 40,7 %]).

Tableau 33 : Taux de séroréponse contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 18 à 55 ans sans et avec infection par sous-groupe.

Sous-groupe	Comirnaty Omicron BA.1 30µg			Groupe Comirnaty Original 30 µg		
	N	n <sup>a</sup>	% (IC 95 % bilatéral)	N	n <sup>a</sup>	% (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA. 1 NT50</b>						
<b>Âge</b>						
18 à 30 ans	32	19	59,4 (40,6 ; 76,3)	41	17	41,5 (26,3 ; 57,9)
31 à 55 ans	228	139	61 (54,3, 67,3)	236	95	40,3 (33,9 ; 46,8)
<b>Sexe</b>						
Masculin	138	84	60,9 (52,2 ; 69,1)	147	53	36,1 (28,3 ; 44,4)
Féminin	122	74	60,7 (51,4 ; 69,4)	130	59	45,4 (36,6 ; 54,3)
<b>Statut sérologique</b>						
Positif <sup>b</sup>	43	24	55,8 (39,9 ; 70,9)	42	17	40,5 (25,6 ; 56,7)
Négatif	217	134	61,8 (54,9 ; 68,2)	235	95	40,4 (34,1 ; 47)
<b>Wuhan NT50</b>						
<b>Âge</b>						
18 à 30 ans	34	11	32,4 (17,4 ; 50,5)	41	14	34,1 (20,1 ; 50,6)

Sous-groupe	Comirnaty Omicron BA.1 30µg			Groupe Comirnaty Original 30 µg		
	N	n <sup>a</sup>	% (IC 95 % bilatéral)	N	n <sup>a</sup>	% (IC 95 % bilatéral)
31 à 55 ans	223	61	27,4 (21,6 ; 33,7)	236	77	32,6 (26,7 ; 39)
<b>Sexe</b>						
Masculin	136	35	25,7 (18,6 ; 33,9)	146	49	33,6 (26 ; 41,8)
Féminin	121	37	30,6 (22,5 ; 39,6)	131	42	32,1 (24,2 ; 40,8)
<b>Statut sérologique</b>						
Positif <sup>b</sup>	43	15	34,9 (21 ; 50,9)	43	11	25,6 (13,5 ; 41,2)
Négatif	214	57	26,6 (20,8 ; 33,1)	234	80	34,2 (28,1 ; 40,7)

a. Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation.

b. Test positif (N-binding), test positif par NAAT ou antécédent médical confirmant une infection au SARS-CoV-2

Source : Tableau 14.28 Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

Dans le groupe d'intervention, les taux de séroconversion contre Omicron étaient plus importants chez les personnes séronégatives que chez les séropositives. Les taux de séroconversion restaient similaires dans le groupe contrôle.

Dans la sous-étude D, seule la formulation monovalente ciblant le sous-variant Omicron BA.1 30 µg a été étudiée chez des participants de 18 à 55 ans. Les résultats de cette étude en matière d'immunogénicité ne peuvent pas être extrapolés au vaccin Comirnaty bivalent Original / Omicron BA.1 15/15 µg, mais ils apportent des informations complémentaires et confirment en particulier la supériorité contre Omicron BA.1 et la non-infériorité contre Wuhan au regard des titres d'anticorps neutralisants du vaccin monovalent Omicron BA.1 30 µg en comparaison avec le vaccin monovalent Original 30 µg.

### Annexe 3. Données d'immunogénicité complémentaires - Sous-étude E

Tableau 34 : MGT et RMG contre Omicron et Wuhan chez les adultes de 55 ans et plus (Cohorte élargie) sans et avec preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois à l'administration du vaccin.

Groupe	n <sup>a</sup>	MGT (IC 95 % bilatéral)	RMG (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA.1 (NT50)</b>			
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>201</b>	<b>663,1 (530,5 ; 829)</b>	<b>Comparateur</b>
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	211	1346,3 (1109,9 ; 1633)	2,03 (1,51 ; 2,72)
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	208	1835,9 (1544,8 ; 2181,8)	2,77 (2,09 ; 3,67)
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>207</b>	<b>883,8 (733,8 ; 1064,5)</b>	<b>1,33 (1,00 ; 1,78)</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	208	1140,1 (930,6 ; 1396,7)	1,72 (1,27 ; 2,32)
Total	1035		
<b>Wuhan (NT50)</b>			
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>221</b>	<b>7376,6 (6427,1 ; 8466,3)</b>	<b>Comparateur</b>
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>216</b>	<b>6944,9 (6067,3 ; 7949,4)</b>	<b>0,94 (0,78 ; 1,14)</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	216	9354,7 (8150,9 ; 10736,4)	1,27 (1,04 ; 1,54)
Total	653		

<sup>a</sup> Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation.

Source : Tableau 14.16 Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022

Tableau 35 : Différence de taux de séroréponse contre Omicron BA.1 chez les participants (Cohorte élargie ; sous-groupe pour l'analyse d'immunogénicité) avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-Cov-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin

Groupe	N <sup>a</sup>	Taux de Séroréponse		Différence de taux	
		nb	% (IC bilatéral 95 %)	%	IC 95 % bilatéral
<b>Comirnaty Original 30 µg</b>	<b>186</b>	<b>97</b>	<b>52,2 (44,7 ; 59,5)</b>		
Comirnaty Omicron BA.1 30 µg	200	143	71,5 (64,7 ; 77,6)	19,3	9,7 ; 28,7
Comirnaty Omicron BA.1 60 µg	195	160	82,1 (75,9 ; 87,2)	29,9	20,7 ; 38,7
<b>Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg</b>	<b>196</b>	<b>131</b>	<b>66,8 (59,8 ; 73,4)</b>	<b>14,7</b>	<b>4,8 ; 24,3</b>
Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg	192	122	63,5 (56,3 ; 70,4)	11,4	1,4 ; 21,1
Total	969	653			

<sup>a</sup> Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation

<sup>b</sup> Nombre de participants ayant une séroréponse un mois après la vaccination.

Source : Tableau 14.18 Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022



Tableau 36 : Taux de séroréponse contre les variants Omicron, Wuhan et delta chez les participants de 55 ans et plus (cohorte sentinelle) sans évidence d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin,

Variant (FFRNT) NT50	Comirnaty Original 30 µg (n=17)		Comirnaty Original 60 µg (n=20)		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg (n=17)		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg (n=17)		Comirnaty Original/Omicron BA,1 15/15 µg (n=12)		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg (n=18)	
	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)	n	% (IC95%)
Omicron BA,1	15	88,2 (63,6 ; 98,5)	14	70 (45,7 ; 88,1)	15	88,2 (63,6 ; 98,5)	15	83,3 (58,6 ; 96,4)	<b>11</b>	<b>91,7</b> <b>(61,5 ; 99,8)</b>	18	100 (81,5 ; 100)
Wuhan	15	88,2 (63,6 ; 98,5)	15	75 (50,9 ; 91,3)	10	58,8 (32,9 ; 81,6)	13	72,2 (46,5 ; 90,3)	<b>9</b>	<b>75</b> <b>(42,8 ; 94,5)</b>	17	94,4 (72,7 ; 99,9)
Delta	15	88,2 (63,6 ; 98,5)	15	75 (50,9 ; 91,3)	10	58,8 (32,9 ; 81,6)	14	77,8 (52,4 ; 93,6)	<b>8</b>	<b>66,7</b> <b>(34,9 ; 30,1)</b>	18	100 (81,5 ; 100)

Source : Tableau 27 Substudy E Interim Report, Pfizer, Mai 2022

Tableau 37 : GMFR contre les variants Omicron, Wuhan et delta chez les participants de 55 ans et plus (cohorte sentinelle) sans évidence d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin,

Variant (FFRNT) NT-50	Comirnaty Original 30 µg (n=17) <sup>a</sup>	Comirnaty Original 60 µg (n=20) <sup>b</sup>	Comirnaty Omicron 30 µg (n=17) <sup>c</sup>	Comirnaty Omicron 60 µg (n=17) <sup>d</sup>	Comirnaty Original/Omicron BA,1 15/15 µg (n=12) <sup>e</sup>	Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg (n=18) <sup>f</sup>
	GMFR (IC95%)	GMFR (IC95%)	GMFR (IC95%)	GMFR (IC95%)	GMFR (IC95%)	GMFR (IC95%)
Omicron BA,1	<b>11,8</b> <b>(6,9 ; 20,3)</b>	7,6 (4,4 ; 13,1)	12,8 (7,1 ; 23,2)	19 (9,8 ; 36,8)	13,5 (6,2 ; 29,4)	<b>17,6</b> <b>(11,9 ; 26,2)</b>
Wuhan	<b>8,7</b> <b>(5,5 ; 13,8)</b>	6,7 (1,3 ; 10,4)	4,3 (2,5 ; 7,7)	6,7 (3,5 ; 12,8)	6,9 (4,1 ; 11,7)	<b>8,8</b> <b>(6,3 ; 12,2)</b>
Delta	<b>11,1</b> <b>(7,2 ; 17)</b>	7 (4,3 ; 11,2)	4,7 (2,7 ; 8,3)	8 (4,5 ; 14,2)	8,7 (4,6 ; 16,6)	<b>9,3</b> <b>(6,4 ; 13,7)</b>

<sup>a,b,c,d,e,f</sup> Nombre de participants qui ont des résultats validés au moment d'évaluation

Source : Tableau 26 Substudy E Interim Report, Pfizer, Mai 2022

Tableau 38 : MGT par sous-groupe chez les participants de 55 ans et plus avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (Cohorte élargie),

Sous-groupe	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg		Comirnaty Comirnaty Original/Omicron BA,115/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg	
	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)
<b>Omicron BA,1 NT50</b>												
<b>Sexe</b>	<b>201</b>		<b>205</b>		<b>211</b>		<b>208</b>		<b>207</b>		<b>208</b>	
Masculin	89	780,1 (559,0 ; 1088,8)	94	804,2 (616,9 ; 1 048,4)	111	1 515,3 (1166,3 ; 1 968,7)	103	1 722,2 (1344,0 ; 2 206,9)	105	963,5 (729,7 ; 1 272,3)	102	1 246,9 (914,5 ; 1 700,2)
Féminin	112	582,8 (430,5 ; 789,0)	111	835,4 (647,5 ; 1 077,7)	100	1180,6 (885,1 ; 1 574,8)	105	1 954,7 (1531,7 ; 2 494,4)	102	808,6 (629,8 ; 1 038,1)	106	1 045,9 (800,1 ; 1367,3)
<b>Statut sérologique</b>	<b>201</b>		<b>205</b>		<b>211</b>		<b>208</b>		<b>207</b>		<b>208</b>	
Positif <sup>a</sup>	31	4 456,0 (2 976,7 ; 6 670,5)	15	2 738 (1 146,5 ; 6 538,7)	36	5 338,3 (4 000,7 ; 7 123,0)	29	6 834,3 (4 661,4 ; 10 020,0)	27	3 169,8 (2 130,9 ; 4 715,2)	26	5 242,5 (3 645,7 ; 7 538,9)
Négatif	170	468,5 (377,3 ; 581,8)	190	746,5 (623,4 ; 893,8)	175	1 014,0 (829,0 ; 1 240,3)	179	1 483,7 (1 248,6 ; 1 763,2)	180	729,7 (602,7 ; 883,5)	182	916,8 (744,4 ; 1 129,1)
<b>Intervalle entre la 3e dose et la 4e dose</b>	<b>182</b>		<b>186</b>		<b>191</b>		<b>184</b>		<b>186</b>		<b>188</b>	
5 à 7 mois	155	638,4 (493,4 ; 826,1)	156	788,8 (642,8 ; 968,0)	159	1 270,2 (1 006,8 ; 1 602,7)	152	1 699,0 (1 376,9 ; 2 096,5)	158	744,3 (603,8 ; 917,4)	157	1 193,9 (952,2 ; 1 497,0)
7 à 9 mois	27	519,7 (329,4 ; 820,0)	30	1 139,4 (752,0 ; 1726,3)	32	1 425,4 (907,4 ; 2239,2)	32	1 946,3 (1 299,8 ; 2914,4)	28	1 029,8 (679,0 ; 1561,9)	31	710,5 (401,9 ; 1 255,9)
9 à 11 mois	17	1 485,4 (650,8 ; 3 390,6)	14	688,2 (207,7 ; 2 280,1)	17	2 350,7 (1 344,6 ; 4 109,5)	21	2 900,8 (1 822,1 ; 4 618,3)	16	2 126,0 (972,8 ; 4 646,3)	15	1 963,4 (728,9 ; 5 288,8)
<b>Wuhan NT50</b>												
<b>Sexe</b>	<b>221</b>		<b>220</b>		<b>222</b>		<b>218</b>		<b>216</b>		<b>216</b>	
Masculin	98	7 363,3 (6 029,8 ; 8 991,8)	101	7 767,3 (6 300,1 ; 9 576,2)	114	7 578,7 (6 072,1 ; 9 459,2)	107	8 142,8 (6 644,1 ; 9 979,5)	112	7 610,0 (6 245,1 ; 9 273,3)	105	10 147,3 (8 251,1 ; 2 479,2)
Féminin	123	7 387,1 (6 095,9 ; 8 951,8)	119	8 672,1 (7 447,8 ; 10 097,6)	108	6 091,9 (4 959,1 ; 7 483,4)	111	8 750,0 (7 003,4 ; 10 932,1)	104	6 293,4 (5 234,1 ; 7 567,2)	111	8 662,0 (7 197,5 ; 10 424,6)
<b>Statut sérologique</b>	<b>221</b>		<b>220</b>		<b>222</b>		<b>218</b>		<b>216</b>		<b>216</b>	

Sous-groupe	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg		Comirnaty Comirnaty Original/Omicron BA,115/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg	
	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)	n	MGT (IC bilatéral 95 %)
Positif <sup>a</sup>	31	22 762,8 (16 867,5 ; 30 718,6)	17	13 985,0 (8 264,8 ; 23 664,1)	36	20 364,4 (15 990,4 ; 25 934,9)	29	31 262,4 (22 505,8 ; 43 426,0)	28	17 937,8 (12 376,2 ; 25 998,6)	28	30 168,9 (21 450,1 ; 42 431,6)
Négatif	190	6 137,7 (5 354,8 ; 7 035,1)	203	7 887,4 (6 936,2 ; 8 969,0)	186	5 513,7 (4 710,8 ; 6 453,4)	189	6 909,9 (5 969,1 ; 7 999,0)	188	6 029,6 (5 268,5 ; 6 900,6)	188	7 857,6 (6 873,3 ; 8 983,0)
<b>Intervalle entre la 3e dose et la 4e dose</b>	<b>201</b>		<b>201</b>		<b>201</b>		<b>193</b>		<b>195</b>		<b>194</b>	
5 à 7 mois	170	7 355,2 (6 241,5 ; 8 667,6)	169	8 176,9 (7 066,5 ; 9 461,9)	167	6 517,9 (5 479,7 ; 7 752,8)	161	8 057,3 (6 798,8 ; 9 548,6)	166	6 231,8 (5 378,2 ; 7 220,8)	163	9 616,7 (8 316,4 ; 11 120,3)
7 à 9 mois	31	6 056,6 (4 505,6 ; 8 141,6)	32	9 091,3 (6 628,3 ; 12 469,5)	34	8 123,3 (5 354,2 ; 12 324,5)	32	9 155,7 (6 016,1 ; 13 933,7)	29	8 459,0 (5 639,1 ; 12 688,9)	31	5 756,5 (3 824,0 ; 8 665,6)
9 à 11 mois	18	10 110,8 (6 307,1 ; 16 208,4)	14	8 017,3 (4 444,5 ; 14 462,2)	18	8 107,1 (4 930,8 ; 13 329,3)	22	10 412,4 (5 777,4 ; 18 765,9)	16	11 194,4 (6 093,0 ; 20 567,1)	17	18 093,2 (9 027,6 ; 36 262,8)

a, Participants ayant eu confirmation positive à la confirmation par test (positif N-binding antibody result, NAAT) ou par antécédents médicaux,

Source : Tableau 14,21 Substudy E Interim Report, Pfizer, Mai 2022

Tableau 39 : Taux de séroréponse par sous-groupe chez les participants de 55 ans et plus avec et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à un mois après l'administration du vaccin (Cohorte élargie),

Sous-groupe	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 15/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg	
	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)
<b>Omicron BA,1 NT50</b>												
<b>Sexe</b>	<b>186</b>		<b>195</b>		<b>200</b>		<b>195</b>		<b>196</b>		<b>192</b>	
Masculin	84	43 (51,2) (40,0 ; 62,3)	87	50 (57,5) (46,4 ; 68,0)	103	69 (67,0) (57,0 ; 75,9)	96	76 (79,2) (69,7 ; 86,8)	97	63 (64,9) (54,6 ; 74,4)	93	57 (61,3) (50,6 ; 71,2)
Féminin	102	54 (52,9) (42,8 ; 62,9)	108	66 (61,1) (51,3 ; 70,3)	97	74 (76,3) (66,6 ; 84,3)	99	84 (84,8) (76,2 ; 91,3)	99	68 (68,7) (58,6 ; 77,6)	99	65 (65,7) (55,4 ; 74,9)
<b>Statut sérologique</b>	<b>186</b>		<b>195</b>		<b>200</b>		<b>195</b>		<b>196</b>		<b>192</b>	

Sous-groupe	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 15/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg	
	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)
Positif <sup>a</sup>	30	7 (23,3) (9,9 ; 42,3)	15	3 (20,0) (4,3 ; 48,1)	31	13 (41,9) (24,5 ; 60,9)	25	14 (56,0) (34,9 ; 75,6)	26	9 (34,6) (17,2 ; 55,7)	23	7 (30,4) (13,2 ; 52,9)
Négatif	156	90 (57,7) (49,5 ; 65,6)	180	113 (62,8) (55,3 ; 69,9)	169	130 (76,9) (69,8 ; 83,0)	170	46 (85,9) (79,7 ; 90,7)	170	122 (71,8) (64,4 ; 78,4)	169	115 (68,0) (60,4 ; 75,0)
<b>Intervalle entre la 3e dose et la 4e dose</b>	<b>169</b>		<b>176</b>		<b>181</b>		<b>173</b>		<b>175</b>		<b>173</b>	
5 à 7 mois	145	74 (51,0) (42,6 ; 59,4)	149	83 (55,7) (47,3 ; 63,8)	150	102 (68,0) (59,9 ; 75,4)	143	112 (78,3) (70,7 ; 84,8)	151	98 (64,9) (56,7 ; 72,5)	144	89 (61,8) (53,3 ; 69,8)
7 à 9 mois	24	16 (66,7) (44,7 ; 84,4)	27	21 (77,8) (57,7 ; 91,4)	31	26 (83,9) (66,3 ; 94,5)	30	29 (96,7) (82,8 ; 99,9)	24	19 (79,2) (57,8 ; 92,9)	29	18 (62,1) (42,3 ; 79,3)
9 à 11 mois	15	7 (46,7) (21,3 ; 73,4)	14	7 (50,0) (23,0 ; 77,0)	16	12 (75,0) (47,6 ; 92,7)	19	16 (84,2) (60,4 ; 96,6)	16	10 (62,5) (35,4 ; 84,8)	15	12 (80,0) (51,9 ; 95,7)
<b>Wuhan NT50</b>												
<b>Sexe</b>	<b>218</b>		<b>219</b>		<b>218</b>		<b>215</b>		<b>216</b>		<b>214</b>	
Masculin	96	45 (46,9) (36,6 ; 57,3)	101	50 (49,5) (39,4 ; 59,6)	113	59 (52,2) (42,6 ; 61,7)	105	63 (60,0) (50,0 ; 69,4)	112	52 (46,4) (37,0 ; 56,1)	103	58 (56,3) (46,2 ; 66,1)
Féminin	122	57 (46,7) (37,6 ; 56,0)	118	71 (60,2) (50,7 ; 69,1)	105	51 (48,6) (38,7 ; 58,5)	110	58 (52,7) (43,0 ; 62,3)	104	50 (48,1) (38,2 ; 58,1)	111	65 (58,6) (48,8 ; 67,8)
<b>Statut sérologique</b>	<b>218</b>		<b>219</b>		<b>218</b>		<b>215</b>		<b>216</b>		<b>214</b>	
Positif <sup>a</sup>	31	10 (32,3) (16,7 ; 51,4)	17	2 (11,8) (1,5 ; 36,4)	36	9 (25,0) (12,1 ; 42,2)	29	14 (48,3) (29,4 ; 67,5)	28	7 (25,0) (10,7 ; 44,9)	28	8 (28,6) (13,2 ; 48,7)
Négatif	187	92 (49,2) (41,8 ; 56,6)	202	119 (58,9) (51,8 ; 65,8)	182	101 (55,5) (48,0 ; 62,8)	186	107 (57,5) (50,1 ; 64,7)	188	95 (50,5) (43,2 ; 57,9)	186	115 (61,8) (54,4 ; 68,8)
<b>Intervalle entre la 3e dose et la 4e dose</b>	<b>199</b>		<b>200</b>		<b>197</b>		<b>191</b>		<b>195</b>		<b>193</b>	
5 à 7 mois	170	78 (45,9) (38,2 ; 53,7)	168	89 (53,0) (45,1 ; 60,7)	164	72 (43,9) (36,2 ; 51,9)	160	79 (49,4) (41,4 ; 57,4)	166	72 (43,4) (35,7 ; 51,3)	162	91 (56,2) (48,2 ; 63,9)
7 à 9 mois	29	16 (55,2) (35,7 ; 73,6)	32	18 (56,3) (37,7 ; 73,6)	33	26 (78,8) (61,1 ; 91,0)	31	23 (74,2) (55,4 ; 88,1)	29	20 (69,0) (49,2 ; 84,7)	31	16 (51,6) (33,1 ; 69,8)

Sous-groupe	Comirnaty Original 30 µg		Comirnaty Original 60 µg		Comirnaty Omicron BA,1 30 µg		Comirnaty Omicron BA,1 60 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 15/15 µg		Comirnaty Original/Omicron BA,1 30/30 µg	
	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)	Nb	nc, % (IC 95 % bilatéral)
9 à 11 mois	17	7 (41,2) (18,4 ; 67,1)	14	10 (71,4) (41,9 ; 91,6)	18	9 (50,0) (26,0 ; 74,0)	21	16 (76,2) (52,8 ; 91,8)	16	8 (50,0) (24,7 ; 75,3)	31	13 (76,5) (50,1 ; 93,2)

a, Participants ayant eu confirmation positive à la confirmation par des tests (positif N-binding antibody result, NAAT) ou par des antécédents médicaux,

b, Nombre de participants ayant obtenu des résultats d'analyse valides pour l'analyse spécifique au point de prévacination et au point d'échantillonnage, Cette valeur est le dénominateur du calcul du pourcentage,

c, Nombre de participants ayant une séroréponse un mois après la vaccination

**Source :** Tableau 14,24 Substudy E Interim Report, Pfizer, Mai 2022

## Annexe 4. Données complémentaires sur l'analyse de sous-groupe – Sous-étude E

En ce qui concerne le sexe, les MGT étaient légèrement plus élevées chez les hommes (par rapport aux femmes) dans les groupes Comirnaty Original 30 µg, Comirnaty Omicron BA.1 30 µg ainsi que dans les deux groupes des vaccins bivalents (cf. Annexe 3, Tableau 38) :

- Comirnaty Original 30 µg : 780,1 (IC 95 % : 559; 1 088,8) vs 582,8 (IC 95 % 430,5 ; 789).
- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 1 515,3 (IC 95 % : 1 166,3 ; 1 968,7) vs 1 180 (IC 95 % : 885,1 ; 1 574,8).
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 963,5 (IC 95 % : 729,7 ; 1 272,3) vs 808,6 (IC 95 % : 629,8 ; 1 038,1).
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 1 246,9 (IC 95 % : 914,5 ; 1 700,2) vs 1 045,9 (IC 95 % : 800,1 ; 1 367,3).

En outre, les participants qui ont reçu, soit les vaccins monovalents, soit le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg, **de cinq à sept mois après la 3e dose**, ont rapporté des MGT plus importantes en comparaison avec les sujets ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg et les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg :

- **Comirnaty Original 30 µg : 638,4 (IC 95 % : 493,4 ; 826,1).**
- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg : 1 270 (IC 95 % : 1 006,8 ; 1 602,7).
- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg : 1 699 (IC 95 % : 1 376,9 ; 2 096,5).
- **Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg : 744,3 (IC 95 % : 603,8 ; 917,4).**
- Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg : 1 193,9 (IC 95 % : 952,2 ; 1 497).

Les personnes qui ont reçu les vaccins Comirnaty Omicron BA.1 (30 µg et 60 µg) et le vaccin Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, **sept ou neuf après la 3e dose**, ont rapporté des MGT plus importantes que les vaccinées avec Comirnaty (cf. Annexe 3, Tableau 38) :

- **Comirnaty Original 30 µg (n = 27) : 519,7 (IC 95 % : 329,4 ; 820).**
- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (n = 32) : 1 425,4 (IC 95 % : 907,4 ; 2 239,2).
- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (n = 32) : 1 946 (IC 95 % : 1 299,8 ; 2 914,4).
- **Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg (n = 28) : 1 029,8 (IC 95 % : 679 ; 1 561,9).**
- Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg (n = 31) : 710,5 (IC 95 % : 401,9 ; 1 255,9).

On souligne les faibles effectifs des sous-groupes Comirnaty 30 µg et Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg, car le nombre de participants qui ont reçu le vaccin sept à neuf mois après la 3e dose était inférieur à 30.

Les MGT observées chez les vaccinés, **de neuf à onze mois après la troisième dose** (cf. Annexe 3, Tableau 38), étaient plus importantes dans tous les bras d'intervention, sauf chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Original 60 µg. Or, on constate des faibles effectifs dans tous les groupes d'intervention (le nombre de sujets varient entre 15 et 21).

On note que les personnes ayant reçu la 4<sup>e</sup> dose du vaccin Comirnaty/Omicron BA.1 30/30 µg ou le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 60 µg, **cinq ou sept mois après la 3<sup>e</sup> dose**, ont enregistré des MGT plus importantes que les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg.

La MGT dans le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était inférieure par rapport au groupe contrôle :

- **Comirnaty Original 30 µg : 7 355,2 (IC 95 % : 6 241,5 ; 8 667,6).**
- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg : 8 057,3 (IC 95 % : 6 798,8 ; 9 548,6).
- **Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg : 6 517,9 (IC 95 % : 5 479,7 ; 7 752,8).**
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg : 9 616,7 (IC 95 % : 8 316,4 ; 11 120,3).

En revanche, les MGT étaient plus faibles dans le groupe contrôle et le groupe du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg chez lesquels la vaccination de la troisième dose **a eu lieu de sept à neuf mois** avant l'administration de la 4<sup>e</sup> dose. On remarque que la MGT contre Wuhan était plus élevée chez les personnes ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg comparée à celle observée chez les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg (cf. Annexe 3, Tableau 38) :

- **Comirnaty Original 30 µg (n = 31) : 6 056,6 (IC 95 % : 4 505,6 ; 8 141,6).**
- **Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (n = 29) : 8 459,0 (IC 95 % : 5 639,1 ; 12 688,9).**
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg (n = 31) : 5 756,5 (IC 95 % : 3 824 ; 8 665,6).

En outre, les participants ayant reçu les vaccins bivalents, **neuf à onze mois après la troisième dose**, ont rapporté des MGT plus élevées. Or, on remarque les faibles effectifs dans chaque sous-groupe :

- **Comirnaty Original 30 µg (n = 18) : 10 110,8 (IC 95 % : 6 307,1 ; 16 208,4).**
- **Comirnaty Original/Omicron 15/15 µg (n = 16) : 11 194,4 (IC 95 % : 6 093 ; 20 567,1)**
- Comirnaty Original/Omicron 30/30 µg (n = 17) : 18 093,2 (IC 95 % : 9 027,6 ; 36 262,8).

Quant à l'intervalle de vaccination de cinq à sept mois entre la 3<sup>e</sup> et la 4<sup>e</sup> dose, la MGT contre Wuhan chez les participants ayant reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était légèrement inférieure à celle rapportée dans le groupe contrôle.

On note des MGT contre Wuhan similaires entre hommes et femmes (cf. Annexe 3, Tableau 38).

Quant à l'intervalle de **cinq et sept mois entre l'administration de la 3<sup>e</sup> dose et la 4<sup>e</sup> dose**, les taux de séroréponse étaient plus importants chez les personnes ayant reçu les vaccins monovalents (Comirnaty Omicron BA.1 30 µg et 60 µg) par rapport aux groupes bivalents (Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg et 30/30 µg). En outre, les participants du groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ont montré un taux de séroréponse plus élevé que le groupe Comirnaty Original 30 µg :

- 6. Comirnaty Original 30 µg (74/145) : 51 % (IC 95 % : 42,6 % ; 59,4 %).**
- 7. Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (102/150) : 68 % (IC 95 % : 59,9 % ; 75,4 %)**



- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (112/143) : 78,3 % (IC 95 % : 70,7 % ; 84,8 %).
- **Comirnaty Original/ Omicron BA.1 15/15 µg (98/151) : 64,9 % (IC 95 % : 56,7 % ; 72,5 %).**
- Comirnaty Original / Omicron BA.1 30/30 µg (89/144) : 61,8 % (IC 95 % : 53,3 % ; 69,8 %).

De manière globale, on observe des taux de séroréponse plus faibles chez les vaccinés dans un intervalle de **cinq à sept mois** que chez les vaccinés après **sept ou neuf mois la troisième** dose (cf. Annexe 3, Tableau 39) :

- **Comirnaty Original 30 µg (16/24) : 66,7 % (IC 95 % : 44,7 % ; 84,4 %)**
- Comirnaty Omicron BA.1 30 µg (21/27) : 83,9 % (IC 95 % : 66,3 % ; 94,5 %)
- Comirnaty Omicron BA.1 60 µg (29/30) : 96,7 % (IC 95 % : 82,8 % ; 99,9 %).
- **Comirnaty Original/ Omicron BA.1 15/15 µg (19/24) : 79,2 % (57,8 % ; 92,9 %).**
- Comirnaty Original / Omicron BA.1 30/30 µg (18/29) : 62,1 % (IC 95 % : 42,3 % ; 78,3 %).

Les personnes qui ont reçu le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg, **sept à neuf mois après la dernière dose**, ont rapporté un taux de séroréponse plus important que le groupe contrôle et le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30µg. Or, dans ce dernier sous-groupe (vaccinés dans un intervalle de sept à neuf mois), les effectifs étaient faibles, car le nombre de participants varient entre 24 et 30.

On note que les personnes ayant reçu la 4e dose, **de neuf à onze mois après** l'administration de la 3e dose, ont rapporté des taux de séroréponse inférieurs que les participants qui ont reçu la quatrième dose dans un intervalle de sept mois ou moins. Or, les effectifs vaccinés entre neuf à onze mois étaient encore plus faibles (entre 15 et 16 sujets) (cf. Annexe 3, Tableau 39).

Le taux de séroréponse chez les participants séropositifs qui ont reçu le Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg était plus important que chez les vaccinées avec Comirnaty Original 30 µg : 34,6 % (IC 95 % : 17,2 ; 55,7) et 23 % (IC 95 % : 9,9 ; 42,3).

Chez les vaccinés **de cinq à sept mois après l'administration de la troisième dose**, les taux étaient plus élevés dans le groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 µg par rapport au groupe de référence (Comirnaty Original 30 µg) et au groupe Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (cf. Annexe 3, Tableau 39) :

- **Comirnaty Original 30 µg (78/170) : 45,9 % (IC 95 % : 38,2 ; 53,7 %).**
- **Comirnaty Original/ Omicron BA.1 15/15 µg (72/166) : 43,4 % (IC 95 % : 35,7 % ; 51,3 %).**
- Comirnaty Original / Omicron BA.1 30/30 µg (91/162) : 56,2 % (IC 95 % : 48,2 % ; 63,9 %).

Concernant le taux de séroréponse chez les vaccinés, **sept à neuf mois** entre l'administration de la 3e et la 4e dose, on note que les participants vaccinés avec Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ont rapporté un taux de séroréponse contre le variant ancien plus élevé en comparaison avec les vaccinés avec Comirnaty Original 30 µg : 69 % (IC 95 % : 49,2 ; 84,7 %) contre 55,2 % (IC 95 % : 35,7 % ; 73,6 %) (cf. Annexe 3, Tableau 39).

Dans le groupe du vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg, le taux de séroréponse était plus élevé chez les vaccinés de **sept à neuf mois après** la 3e dose par rapport à ceux qui ont reçu le vaccin **cinq à sept mois avant l'administration du vaccin** (69 % [49,2 ; 84,7 %] vs 43,4 % [35,7 % ; 51,3 %]). On remarque, cependant, que le nombre de personnes vaccinées sept à neuf mois après l'administration de la troisième dose était plus faible que les vaccinés de cinq à sept mois après la dernière dose (cf. Annexe 3, Tableau 39) :

- **Comirnaty Original 30 µg (16/29) : 55,2 % (IC 95 % : 35,7 % ; 73,6 %).**
- **Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg (20/29) : 69 % (IC 95 % : 49,2 ; 84,7 %).**
- Comirnaty Original/Omicron BA.1 30/30 (16/31) : 51,6 % (IC 95 % : 33,1 ; 69,8).

Le taux de séroréponse contre Wuhan était plus faible chez les séropositifs que chez les séronégatifs dans tous les bras d'intervention.

Les participants séropositifs qui ont reçu le vaccin Comirnaty Original/Omicron BA.1 15/15 µg ont rapporté des taux de séroréponse plus faibles par rapport aux vaccinés avec Comirnaty Original 30µg.

## Annexe 5. Analyse de la tolérance de la sous-étude D :

Au sein de la sous-étude D, 325 participants ont reçu le vaccin Comirnaty Original 30 µg et 315 participants le vaccin Comirnaty Omicron BA.1 30 µg en 4<sup>e</sup> dose. L'âge moyen des participants était de 43 ans, et ils ont été répartis équitablement par sexe (environ 51% d'hommes). L'objectif de cette sous-étude était de décrire la sécurité et le profil de tolérance du vaccin monovalent BA.1 en comparaison avec le monovalent Wuhan chez des personnes de 18 à 55 ans, préalablement vaccinées par trois doses de Comirnaty (cf. Tableau 40).

Tableau 40 : Sous-étude D – Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'analyse de tolérance (Safety Set)

Caractéristiques	Monovalent Wuhan (30µg)	Monovalent BA.1 (30µg)	TOTAL
Effectifs, N	325	315	640
Age moyen	42,4	41,8	42,1
Sexe masculin, N (%)	168 (51,7)	163 (51,7)	331 (51,7)
Sexe féminin, N (%)	157 (48,3)	152 (48,3)	309 (48,3)

Source : Substudy E Interim Report. Pfizer. Mai 2022

### 6.1.1. Réactions locales

Les données présentées portent sur la survenue des réactions locales dans les sept jours après l'injection de la 4<sup>e</sup> dose des différents bras vaccins : monovalent Wuhan et monovalent Omicron 30 µg chez les personnes de 18 à 55 ans. La fréquence de survenue était proche entre les deux bras avec 78,6 % pour le monovalent BA.1 30 µg contre 79,4 % pour le monovalent Wuhan 30 µg. La douleur au site d'injection était l'évènement le plus signalé, avec les gonflements et les rougeurs. La majorité des réactions locales étaient de sévérité légère ou modérée. Les réactions locales sévères étaient rares dans l'ensemble des vaccins et aucune réaction de grade 4 n'a été rapportée (cf. Evènements indésirables graves) (cf. Tableau 41).

Tableau 41 : Survenue des réactions locales, en fonction de la sévérité, dans les sept jours après l'injection chez les personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety set)

Type de vaccin	Comirnaty Original 30µg, % (IC95%)	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, % (IC95%)
<b>Réaction locale (tout type), % (IC95%)</b>	<b>78,6 (73,4 ; 83,1)</b>	<b>79,4 (74,4 ; 83,8)</b>
<b>Rougeur, % (IC95%)</b>		
Tout type	7,1 (4,5 ; 10,7)	4,2 (2,3 ; 7,2)
Sévère	0	0
<b>Gonflement, % (IC95%)</b>		
Tout type	8,5 (5,6 ; 12,3)	8,8 (5,9 ; 12,6)
Sévère	0	0
<b>Douleur au site d'injection, % (IC95%)</b>		
Tout type	77,9 (72,7 ; 82,5)	78,4 (73,4 ; 82,9)
Sévère	0,7 (0,1 ; 2,4)	1,0 (0,2 ; 2,8)

### 6.1.2. Réactions systémiques

Les données présentées portent sur la survenue des réactions systémiques dans les sept jours après l'injection de la 4e dose des vaccins monovalent Omicron et monovalent Wuhan 30µg chez les personnes de 18 à 55 ans. Dans les deux bras, la fatigue était l'évènement le plus fréquemment signalé, suivi des maux de tête puis des frissons, douleurs musculaires et articulaires. La majorité des réactions systémiques étaient de sévérité légère ou modérée. La fréquence des réactions systémiques sévères était faible dans l'ensemble des bras et aucune réaction de grade 4 n'a été rapporté (cf. Evènements indésirables graves). La survenue médiane des réactions locales était d'un à deux jours et l'ensemble des réactions étaient résolues au bout d'une durée médiane d'un à deux jours (Tableau 42).

**Tableau 42 : Survenue des réactions systémiques, en fonction de la sévérité, dans les 7 jours après l'injection chez les personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety set)**

Type de vaccin	Monovalent Wuhan 30µg, % (IC95%)	Monovalent BA.1 30µg, % (IC95%)
Réaction systémique (tout type) , % (IC95%)	77,6 (72,3 ; 82,2)	72,9 (67,5 ; 77 ,8)
Utilisation d'antipyrétiques ou d'antidouleurs, % (IC95%)	38,8 (33,2 ; 44,6)	39,5 (34,0 ; 45,3)
<b>Fatigue</b>		
Tout type	64,3 (58,5 ; 69,8)	60,5 (54,7 ; 66,0)
Sévère	3,4 (1,6 ; 6,2)	2,6 (1,1 ; 5,1)
<b>Mal de tête</b>		
Tout type	47,6 (41,8 ; 53,5)	45,1 (39,4 ; 50,9)
Sévère	2,0 (0,8 ; 4,4)	2,0 (0,7 ; 4,2)
<b>Frisson</b>		
Tout type	31,6 (26,4 ; 37,3)	26,1 (21,3 ; 31,4)
Sévère	1,4 (0,4 ; 3,4)	1,0 (0,2 ; 2,8)
<b>Douleur musculaire</b>		
Tout type	33,7 (28,3 ; 39,4)	28,4 (23,4 ; 33,8)
Sévère	0,7 (0,1 ; 2,4)	1,0 (0,2 ; 2,8)
<b>Douleur articulaire</b>		
Tout type	23,5 (18,7 ; 28,7)	15,0 (11,2 ; 19,5)
Sévère	1,0 (0,2 ; 3,0)	0

Source : Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

Au total, moins de 6% des participants ont signalé un évènement indésirable un mois après la vaccination. Les évènements indésirables étaient de la même fréquence entre les groupes, soit 5,7% pour le vaccin monovalent BA.1 et 3,7% pour le monovalent Wuhan. Quatre patients ayant reçu le monovalent BA.1 ont signalé un EI sévère contre deux pour le vaccin monovalent Wuhan. Aucun participant n'est sorti de l'étude prématurément à la suite d'un évènement indésirable ou un décès. Aucun participant n'a signalé un évènement indésirable ayant engagé le pronostic vital (cf. Tableau 43).

Tableau 43 : Nombre (%) de participants signalants au moins un évènement indésirable entre l'injection et un mois après chez des personnes de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety population)

Type de vaccins	Comirnaty Original 30µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)
Effectif	315	325
Tout type d'EI	18 (5,7)	12 (3,7)
EI sévère	4 (1,3)	2 (0,6)
EI entraînant sortie de l'étude prématurée	0	0
Décès	0	0

Source : Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

### 6.1.3. Evènements indésirables de déclaration non sollicitée

Parmi les évènements indésirables signalés, la majorité étaient en rapport avec la réactogénicité induite par le vaccin (fatigue, frissons, myalgie, fièvre, maux de tête, maux de tête, douleur au site d'injection). Pour certains des évènements indésirables, les fréquences étaient différentes entre le vaccin monovalent Omicron et le vaccin monovalent Wuhan, en particulier pour les troubles généraux (neuf cas pour le monovalent BA.1 versus zéro pour le monovalent Wuhan), pour les troubles du système nerveux (quatre cas versus un) et pour les troubles gastro-intestinaux (zéro cas versus deux). Au-delà des évènements indésirables liés à la réactogénicité, on observait une adénopathie lymphatique chez un participant ayant reçu le vaccin monovalent BA.1 versus trois pour le monovalent Wuhan. L'adénopathie lymphatique a été identifiée dans des essais antérieurs, comme étant liée au vaccin monovalent Wuhan. Il n'y avait aucun cas de myocardite ou de péricardite signalée. (cf. Tableau 44)

Tableau 44 : Nombre de participants ayant rapporté au moins un évènement indésirable dans le mois suivant l'injection – Cohorte étendue – Participants de 18 à 55 ans – Sous-étude D (Safety Population)

Type de vaccins	Comirnaty Original 30µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)
<b>Effectif</b>	<b>315</b>	<b>325</b>
Tout type d'EI	18 (5,7)	12 (3,7)
<b>Troubles du système sanguin et lymphatique</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>3 (0,9)</b>
Adénopathie lymphatique	1 (0,3)	3 (0,9)
<b>Troubles cardiaques (tachycardie)</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>1 (0,3)</b>
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>	<b>0</b>	<b>2 (0,6)</b>
Diarrhée	0	1 (0,3)
<b>Troubles généraux et du site d'injection</b>	<b>9 (2,9)</b>	<b>0</b>
Fatigue	5 (1,6)	0
Frissons	3 (1,0)	0
Douleur à la poitrine	2 (0,6)	0
Fièvre	2 (0,6)	0
<b>Infections (impétigo...)</b>	<b>0</b>	<b>3 (0,9)</b>

Type de vaccins	Comirnaty Original 30µg, N (%)	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)
Blessure, empoisonnement et complications	2 (0,6)	0
Troubles du métabolisme de la nutrition	0	1 (0,3)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5 (1,6)	2 (0,6)
Arthralgie	1 (0,3)	1 (0,3)
Myalgie	2 (0,6)	0
Troubles du système nerveux	4 (1,3)	1 (0,3)
Vertiges	1 (0,3)	1 (0,3)
Maux de tête	2 (0,6)	0
Troubles psychiatriques	1 (0,3)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	1 (0,3)	1 (0,3)
Troubles de la peau et des tissus sous cutanés	1 (0,3)	0

Source : Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022

#### 6.1.4. Evènements indésirables graves

Deux évènements indésirables graves (EIG) ont été signalé dans le mois ayant suivi l'injection dans les différents groupes de vaccin et aucun n'a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin. Les EIG sont répartis entre les groupes de vaccin de manière équivalente et sont décrits de la façon suivante :

Au sein du groupe ayant reçu le vaccin monovalent BA.1 30 µg, un participant avait une migraine (considérée non liée à l'étude), déclarée 22 jours après la dose de vaccin. Au moment de la fin de collecte des données, la migraine n'était pas encore résorbée.

Au sein du groupe monovalent Wuhan 30 µg, un participant a signalé une rétention de fluide (considérée non liée à l'étude) 25 jours après l'injection qui n'était pas résorbée à la fin de la collecte des données.

Par ailleurs, aucun des évènements indésirables graves précités n'a entraîné une sortie prématurée de l'étude ou n'a entraîné le décès d'un des participants.

Tableau 45 : Nombre de participant ayant signalé au moins un évènement indésirable grave dans le mois suivant l'injection, chez les personnes de 18 à 55 ans – sous-étude D (Safety population)

Type de vaccins	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)	Comirnaty Original 30µg, N (%)
Effectif	315	325
Tout type d'EI	1 (0,3)	1 (0,3)
EI ayant entraîné une sortie de l'étude	0	0
EI ayant entraîné un décès	0	0
Troubles du métabolisme de la nutrition	0	1 (0,3)

Type de vaccins	Comirnaty Omicron BA.1 30µg, N (%)	Comirnaty Original 30µg, N (%)
Rétention de fluides	0	1 (0,3)
<b>Troubles du système nerveux</b>	<b>1 (0,3)</b>	<b>0</b>
Maux de tête	1 (0,3)	0

Source : Substudy D Interim Report. Pfizer. Mai 2022





# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Anticipation des scénarios possibles à l'automne 2022. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3340479/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-anticipation-des-scenarios-possibles-a-l-automne-2022)
2. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0043/AC/SESPEV du 13 juillet 2022 du Collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place d'une dose de rappel additionnelle des vaccins contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3352538/fr/avis-n2022-0043/ac/sespev-du-13-juillet-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-d-une-dose-de-rappel-additionnelle-des-vaccins-contre-la-covid-19-dans-la-strategie-vaccinale)
3. Ministère des solidarités et de la santé. La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires [En ligne]. Paris: Ministère des solidarités et de la santé; 2021.  
<https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>
4. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 15 septembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-15-septembre-2022>
5. Agence européenne des médicaments. Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable. Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf)
6. Pfizer Inc, BioNTech SE, Swanson K. Pfizer/BioNTech COVID-19 Omicron-modified bivalent vaccine. September 01 [En ligne] 2022.  
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-09-01/07-COVID-Swanson-508.pdf>
7. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3297315/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-a-arnm-spikevax)
8. Agence de la santé publique du Canada. Vaccin contre la COVID-19. Guide canadien d'immunisation, 27 juillet 2022. Ottawa: ASPC; 2022.  
<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-26-vaccin-contre-covid-19.html>
9. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 21. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Epidemiol Bull 2022;(33):3-19.  
<http://dx.doi.org/10.25646/10412>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA, 21 april 2022. Stockholm: ECDC; 2022.  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Overview-of-the-implementation-of-COVID-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans-in-the-EU-EEA-April-2022.pdf>
11. Groupement d'Intérêt Scientifique EPI-PHARE, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Le Vu S, Bertrand M, Jabagi MJ, *et al.* Vaccins Covid-19 à ARN messenger et risque de myocardite : effets de la troisième dose et du délai entre les doses, 22 juillet 2022. Saint-Denis: EPI-PHARE; 2022.  
<https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2022/07/epi-phare-rapport-myocardite-rappel-covid19-1.pdf>
12. Cohen MJ, Oster Y, Moses AE, Spitzer A, Benenson S. Association of receiving a fourth dose of the BNT162b vaccine with SARS-CoV-2 infection among health care workers in Israel. JAMA Netw Open 2022;5(8):e2224657.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.24657>
13. Direction de la recherche des études de l'évaluation et des statistiques. Chez les personnes de 80 ans ou plus, le deuxième rappel protège contre l'infection et les formes sévères de Covid-19, mais cette protection s'érode dans le temps comme pour les autres doses 22 juillet 2022 [En ligne] 2022.  
<https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/chez-les-personnes-de-80-ans-ou-plus-le-deuxieme-rappel-protège-contre>
14. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
15. UK Health Security Agency. First bivalent COVID-19 booster vaccine approved by UK medicines regulator, 15 august 2022. London: UKHSA; 2022.  
<https://www.gov.uk/government/news/first-bivalent-covid-19-booster-vaccine-approved-by-uk-medicines-regulator>
16. U.S. Food and Drug Administration. Coronavirus (COVID-19) Update: FDA authorizes Moderna, Pfizer-BioNTech bivalent COVID-19 Vaccines for use as a booster Dose, august 31, 2022. Silver Spring: FDA; 2022.  
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-covid-19-update-fda-takes-multiple-actions-expand-use-pfizer-biontech-covid-19-vaccine>
17. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines [ 6 september] ; 2022.  
<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ECDC-EMA-Statement-on-Adapted-Vaccines.pdf>

# Abréviations et acronymes

---

AMM	Autorisation mise sur le marché
CTV	Commission technique des vaccinations
EI	Evènements indésirables
EIG	Evènements indésirables graves
HAS	Haute Autorité de Santé
IC	Intervalle de confiance
GMFR	Geometric mean fold-rise
MGT	Moyenne géométrique de titres d'anticorps
RCP	Résumé des caractéristiques du produit,
RMG	Ratio de moyennes géométriques
SESPEV	Service évaluation en santé publique et évaluation des vaccins,
VOC	<i>Variants of Concern</i>

---

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

---

