

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

COVID-19 Vaccine Moderna

Vaccin ARNm-1273 contre le SRAS-CoV-2

Dispersion pour injection intramusculaire

Flacon multidose, 100 mcg / 0,5 mL (par dose)

(contient 10 doses de 0,5 mL)

Agent d'immunisation active

SANTÉ CANADA A AUTORISÉ LA VENTE DE CE VACCIN CONTRE LA COVID-19 EN VERTU D'UN ARRÊTÉ D'URGENCE

COVID-19 Vaccine Moderna est indiqué pour :

l'immunisation active contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le virus SRAS-CoV-2 chez les individus de 18 ans et plus.

L'utilisation de COVID-19 Vaccine Moderna est permise en vertu d'une autorisation provisoire en application de l'article 5 de l'Arrêté d'urgence relatif à la COVID-19 (AU)*. Les patients doivent être avisés de la nature de l'autorisation. L'autorisation provisoire est assortie de modalités et conditions auxquelles le détenteur de l'autorisation de mise sur le marché doit se conformer pour assurer la qualité, l'innocuité et l'efficacité continues du produit. Pour obtenir des renseignements supplémentaires sur l'autorisation octroyée en vertu de cette voie réglementaire, veuillez consulter l'AU concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19 de Santé Canada.

* <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/arrete-urgence-vente-importation-medicaments-publicitaires.html#>

Moderna Therapeutics Inc.
200 Technology Square
Cambridge, MA, États-Unis, 02139

Date d'approbation initiale :
23 décembre 2020

Date de la révision :
19 février 2021

Importé et distribué par :

Innomar Strategies, Inc.
3470 Superior Ct,
Oakville (Ontario) L6L 0C4

Numéro de contrôle de la présentation : 248159

TABLE DES MATIÈRES

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

| | |
|--|-----------|
| TABLE DES MATIÈRES | 3 |
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 5 |
| 1 INDICATIONS..... | 5 |
| 1.1 Enfants | 5 |
| 1.2 Personnes âgées | 5 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| 3 Mises en garde et précautions importantes | 5 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Dose recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.3 Reconstitution..... | 6 |
| 4.4 Administration | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 7 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... | 7 |
| 7.1 Populations particulières | 8 |
| 7.1.1 Femmes enceintes | 8 |
| 7.1.2 Allaitement..... | 9 |
| 7.1.3 Enfants | 9 |
| 7.1.4 Personnes âgées | 9 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 9 |
| 8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques | 9 |
| 8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché | 15 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 15 |
| 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 16 |
| 10.1 Mode d'action..... | 16 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT | 16 |

| | | |
|--|---|-----------|
| 12 | INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 17 |
| PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE | | 18 |
| 13 | INFORMATION PHARMACEUTIQUE..... | 18 |
| 14 | ESSAIS CLINIQUES..... | 18 |
| 14.1 | Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude | 18 |
| 14.2 | Résultats de l'étude | 20 |
| 15 | MICROBIOLOGIE..... | 20 |
| 16 | TOXICOLOGIE NON CLINIQUE | 21 |
| RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT..... | | 22 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

COVID-19 Vaccine Moderna (ARNm-1273 contre le SRAS-CoV-2) est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus, contre la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COVID-19 Vaccine Moderna chez les individus de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur COVID-19 Vaccine Moderna comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données sont prises en compte dans l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

COVID-19 Vaccine Moderna est contre-indiqué chez les individus présentant une hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à tout autre ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux ou à un composant du contenant. (Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).)

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

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

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

COVID-19 Vaccine Moderna est une dispersion pour injection intramusculaire qui doit être administrée par un professionnel de la santé formé à cet effet. COVID-19 Vaccine Moderna est un schéma vaccinal à deux doses. La deuxième dose doit être administrée quatre semaines après la première dose.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

COVID-19 Vaccine Moderna doit être administré par voie intramusculaire, en deux doses de 0,5 mL, à quatre semaines d'intervalle.

Il n'y a aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de COVID-19 Vaccine Moderna avec d'autres vaccins contre la COVID-19 pour compléter la série vaccinale. Les individus qui ont reçu une dose de COVID-19 Vaccine Moderna doivent recevoir une deuxième dose du même vaccin pour compléter la série vaccinale.

4.3 Reconstitution

COVID-19 Vaccine Moderna ne doit pas être reconstitué, ni mélangé avec d'autres produits médicinaux ou dilué.

4.4 Administration

Utiliser une technique aseptique pour la préparation et l'administration.

Préparation

Décongeler chaque flacon avant l'utilisation :

- Décongeler dans des conditions de réfrigération entre 2 °C et 8 °C pendant 2 heures et 30 minutes. Laisser chaque flacon à la température ambiante pendant 15 minutes avant l'administration.
- Sinon, décongeler à température ambiante entre 15 °C et 25 °C pendant 1 heure.
- Ne pas recongeler les flacons après la décongélation.

Agiter doucement le flacon en lui faisant décrire des cercles à l'horizontale, après la décongélation et entre chaque prélèvement. Ne pas secouer.

Administration

COVID-19 Vaccine Moderna est une dispersion de couleur blanche à blanc cassé. Elle peut contenir des particules blanches ou translucides liées au produit. Procéder à une inspection visuelle des flacons de COVID-19 Vaccine Moderna pour détecter des particules étrangères et/ou une altération de la coloration avant l'administration. Si l'une ou l'autre de ces observations est faite, le vaccin ne doit pas être administré.

COVID-19 Vaccine Moderna doit être administré par voie intramusculaire (IM) seulement. Le site d'injection privilégié est le muscle deltoïde dans le haut du bras. Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Une aiguille de longueur $\geq 2,5$ cm (1 po) doit être utilisée, car les aiguilles $< 2,5$ cm (1 po) peuvent être de longueur insuffisante pour pénétrer le tissu musculaire chez certains adultes.

Au moyen d'une technique aseptique, nettoyer le bouchon du flacon avec un tampon antiseptique à usage unique.

Pour chaque injection, utiliser une nouvelle aiguille et une nouvelle seringue stériles pour prélever du flacon chaque dose de 0,5 mL de vaccin. La dose dans la seringue doit être utilisée dès que possible et pas plus de six heures après que l'étanchéité du flacon a été rompue (perforation par l'aiguille).

COVID-19 Vaccine Moderna ne contient aucun agent de conservation. Dès que l'étanchéité du flacon est rompue, le flacon doit être jeté après 6 heures. Ne pas recongeler. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné du vaccin, la surveillance des fonctions vitales et le traitement symptomatique sont recommandés. Communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

| Voie d'administration | Forme posologique / concentration / composition | Ingrédients non médicinaux |
|---------------------------|---|---|
| Injection intramusculaire | Dispersion (0,20 mg/mL), ARNm, codant pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du nouveau coronavirus de 2019 (SRAS-CoV-2) Flacon multidose (5 mL, contenant 10 doses de 0,5 mL) | <ul style="list-style-type: none">• 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC)• Acide acétique• Cholestérol• Lipide SM-102• PEG2000 DMG, 1,2-dimyristoyl-rac-glycérol, méthoxy-polyéthylène glycol• Acétate de sodium trihydraté• Sucrose• Trométamol• Chlorhydrate de trométamol• Eau pour injection |

COVID-19 Vaccine Moderna est fourni sous la forme d'une dispersion stérile de couleur blanche à blanc cassé, pour injection intramusculaire. COVID-19 Vaccine Moderna contient une suspension de nanoparticules lipidiques (NPL) composées d'un acide ribonucléique messager (ARNm) codant pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du virus SRAS-CoV-2 et de quatre lipides, préparées avec les ingrédients non médicinaux énumérés dans le Tableau 1. COVID-19 Vaccine Moderna ne contient aucun agent de conservation, aucun antibiotique, aucun adjuvant, et aucune substance d'origine humaine ou animale.

COVID-19 Vaccine Moderna est fourni en flacons multidose 10R en verre de type I (de 5 mL chacun) munis d'un bouchon en élastomère chlorobutyle recouvert de FluroTec de 20 mm et d'un capuchon amovible en aluminium de 20 mm. Le bouchon du flacon ne contient pas de latex de caoutchouc naturel. Les flacons sont emballés dans une boîte secondaire contenant au total dix (10) flacons de vaccin ARNm-1273 par boîte.

Afin d'assurer la traçabilité des vaccins pour la tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que pour la surveillance de l'innocuité, les professionnels de la santé doivent consigner l'heure et la date d'administration, la quantité de la dose administrée (le cas échéant), la région anatomique et la voie d'administration, le nom de marque et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les données cliniques disponibles sur COVID-19 Vaccine Moderna proviennent de l'étude de phase 3 COVE et d'études de phase 1 et de phase 2. Des effets indésirables graves et inattendus qui n'ont pas

été signalés précédemment en lien avec l'utilisation de COVID-19 Vaccine Moderna peuvent survenir.

Comme pour n'importe quel vaccin, la vaccination par COVID-19 Vaccine Moderna peut ne pas protéger tous les individus qui reçoivent le vaccin.

Les individus peuvent ne pas être protégés de façon optimale avant d'avoir reçu la deuxième dose du vaccin.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés. Comme pour n'importe quel vaccin, un traitement médical, la formation des vaccinateurs et une supervision post-vaccination appropriés doivent toujours être immédiatement accessibles en cas d'événement anaphylactique rare après l'administration de ce vaccin. Les personnes recevant le vaccin doivent faire l'objet d'une observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination; en cas de préoccupation particulière concernant une possible réaction au vaccin, la durée préférable est de 30 minutes. Il ne faut pas administrer une deuxième dose du vaccin aux personnes ayant présenté une réaction anaphylactique à la première dose de COVID-19 Vaccine Moderna.

Maladie aiguë

Il faut envisager de reporter la vaccination chez les individus présentant une affection fébrile grave ou une infection aiguë grave. Les personnes atteintes d'une maladie aiguë modérée ou grave doivent être vaccinées dès que leur état s'améliore.

Hématologique – Saignement

Comme pour les autres injections intramusculaires, COVID-19 Vaccine Moderna doit être administré avec prudence chez les individus atteints de troubles hémorragiques, comme l'hémophilie, ou ceux recevant actuellement un traitement anticoagulant, afin d'éviter le risque d'hématome après l'injection, et lorsque le bienfait potentiel de l'administration l'emporte clairement sur le risque.

Immunitaire

Les individus immunodéprimés, y compris ceux qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, pourraient avoir une réponse immunitaire diminuée au vaccin.

Syncope

La syncope (perte de connaissance) peut survenir après ou même avant la vaccination, en raison d'une réaction psychogène à l'injection à l'aide d'une aiguille. Des mesures doivent être mises en place pour éviter les blessures consécutives à l'évanouissement et pour prendre en charge les réactions syncopales.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité et l'efficacité de COVID-19 Vaccine Moderna chez les femmes enceintes n'ont pas encore été établies.

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille les issues de grossesse chez les femmes exposées à COVID-19 Vaccine Moderna durant la grossesse. On encourage les femmes qui seraient vaccinées à l'aide de ce vaccin pendant la grossesse à s'inscrire au registre en composant le 1 866 MODERNA (1 866 663-3762).

7.1.2 Allaitement

On ignore si COVID-19 Vaccine Moderna est excrété dans le lait maternel. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé, ainsi que la nécessité clinique de l'immunisation contre la COVID-19 chez la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de COVID-19 Vaccine Moderna chez les enfants n'ont pas encore été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques menées avec COVID-19 Vaccine Moderna comprennent des participants âgés de 65 ans et plus, et leurs données contribuent à l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité de ce vaccin (voir les sections [EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [ESSAIS CLINIQUES](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur les données obtenues dans une étude clinique de phase 3 contrôlée par placebo, encore en cours, portant sur des sujets âgés de ≥ 18 ans.

Des effets indésirables sollicités ont été signalés plus souvent chez les sujets ayant reçu le vaccin que chez les sujets ayant reçu le placebo. Les effets indésirables les plus souvent signalés après l'une ou l'autre des doses ont été une douleur au site d'injection (92,0 %), de la fatigue (70,0 %), des céphalées (64,7 %), une myalgie (61,5 %) et des frissons (45,4 %). La majorité des effets indésirables locaux et systémiques avaient une durée médiane de 1 à 3 jours.

Dans l'ensemble, on a observé un taux plus élevé d'effets indésirables sollicités chez les sujets plus jeunes; l'incidence de la lymphadénopathie (enflure/sensibilité axillaire), de la fatigue, des céphalées, de la myalgie, de l'arthralgie, des frissons, des nausées/vomissements et de la fièvre a été plus élevée chez les adultes âgés de 18 à 64 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus. En plus, Les effets indésirables sollicités sont survenus plus souvent après la deuxième dose, comparativement à la première, y compris les effets indésirables locaux et systémiques de grade 3 (voir le Tableau 2, le Tableau 3, le Tableau 4 et le Tableau 5 respectivement).

8.2 Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre vaccin. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux d'effets indésirables aux vaccins lors d'une utilisation dans la population générale.

Le profil d'innocuité présenté ci-dessous est fondé sur les données obtenues lors d'une étude clinique de phase 3 contrôlée par placebo, encore en cours, incluant des sujets âgés de ≥ 18 ans, dans laquelle des cohortes prédéterminées de sujets qui étaient soit âgés de ≥ 65 ans, soit âgés de 18 ans à 64 ans et souffrant de comorbidités multiples, ont été incluses. Au moment de l'analyse, l'ensemble de l'analyse

de l'innocuité comptait au total 30 351 sujets ayant reçu au moins une dose de COVID-19 Vaccine Moderna (n = 15 181) ou du placebo (n = 15 170). Les sujets ont été suivis pendant une durée médiane de 92 jours après la première injection et de 63 jours après la deuxième injection.

Les effets indésirables sollicités ont été recueillis du jour 1 au jour 7 et signalés par les participants dans un journal électronique après chaque dose, ainsi que sur des cahiers d'observation électroniques. Les effets indésirables locaux et systémiques sollicités sont présentés dans le Tableau 2, le Tableau 3, Tableau 4 et Tableau 5, respectivement.

Tableau 2 : Effets indésirables sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade - Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

| EI local sollicité | Dose 1 | | Dose 2 | |
|--------------------------------------|--|---|--|---|
| | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 11 406 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 11 407 | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 10 985 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 10 918 |
| Douleur | | | | |
| Tout grade | 9 908 (86,9) | 2 177 (19,1) | 9 873 (89,9) | 2 040 (18,7) |
| Grade 3 ou 4 ^a | 366 (3,2) | 23 (0,2) | 506 (4,6) | 22 (0,2) |
| Érythème | | | | |
| Tout grade | 344 (3,0) | 47 (0,4) | 982 (8,9) | 43 (0,4) |
| Grade 3 ou 4 ^b | 34 (0,3) | 11 (< 0,1) | 210 (1,9) | 12 (0,1) |
| Enflure/induration | | | | |
| Tout grade | 767 (6,7) | 34 (0,3) | 1 389 (12,6) | 36 (0,3) |
| Grade 3 ou 4 ^b | 62 (0,5) | 3 (< 0,1) | 182 (1,7) | 4 (< 0,1) |
| Enflure/sensibilité axillaire | | | | |
| Tout grade | 1 322 (11,6) | 567 (5,0) | 1 775 (16,2) | 470 (4,3) |
| Grade 3 ou 4 | 37 (0,3) | 13 (0,1) | 46 (0,4) | 11 (0,1) |

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

Remarque : Les données sur les effets indésirables ont été recueillies du jour 1 au jour 7 après chaque dose sur des journaux électroniques tenus par les participants, et celles recueillies sur les cahiers d'observation électroniques ont été comptabilisées comme des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur – Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes;

Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

^b Érythème et enflure/induration – Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice

^c Enflure/sensibilité axillaire consignée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) – Grade 3 : toute utilisation d'analgésique sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

Tableau 3 : Effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade - Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

| El local sollicité | Dose 1 | | Dose 2 | |
|--------------------------------------|---|--|---|--|
| | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 762 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 748 | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 692 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 648 |
| Douleur | | | | |
| Tout grade | 2 782 (74,0) | 481 (12,8) | 3 070 (83,2) | 437 (12,0) |
| Grade 3 ou 4 ^a | 50 (1,3) | 32 (0,9) | 98 (2,7) | 18 (0,5) |
| Érythème | | | | |
| Tout grade | 86 (2,3) | 20 (0,5) | 275 (7,5) | 13 (0,4) |
| Grade 3 ou 4 ^b | 8 (0,2) | 2 (< 0,1) | 77 (2,1) | 3 (< 0,1) |
| Enflure/induration | | | | |
| Tout grade | 165 (4,4) | 18 (0,5) | 400 (10,8) | 13 (0,4) |
| Grade 3 ou 4 ^b | 20 (0,5) | 3 (<0,1) | 72 (2,0) | 7 (0,2) |
| Enflure/sensibilité axillaire | | | | |
| Tout grade | 231 (6,1) | 155 (4,1) | 315 (8,5) | 97 (2,7) |
| Grade 3 ou 4 | 12 (0,3) | 14 (0,4) | 21 (0,6) | 8 (0,2) |

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

Remarque : Les données sur les effets indésirables ont été recueillies du jour 1 au jour 7 après chaque dose sur des journaux électroniques tenus par les participants, et celles recueillies sur les cahiers d'observation électroniques ont été comptabilisées comme des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Douleur - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation

^b Érythème et enflure/induration - Grade 3 : > 100 mm/> 10 cm; Grade 4 : nécrose/dermatite exfoliatrice

^c Enflure/sensibilité axillaire signalée comme effet indésirable local sollicité (c.-à-d. lymphadénopathie : enflure ou sensibilité axillaire localisée, homolatérale au bras utilisé pour la vaccination) - Grade 3 : toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance/empêche les activités quotidiennes; Grade 4 : nécessite une visite aux urgences ou une hospitalisation.

Tableau 4 : Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade - Participants âgés de 18 à 64 ans (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

| El systémique sollicité | Dose 1 | | Dose 2 | |
|---|--|---|--|---|
| | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 11 406 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 11 407 | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 10 985 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 10 918 |
| Fatigue | | | | |
| Tout grade | 4 384 (38,4) | 3 282 (28,8) | 7 430 (67,6) | 2 687 (24,6) |
| Grade 3 ^a | 120 (1,1) | 83 (0,7) | 1 174 (10,7) | 86 (0,8) |
| Grade 4 ^b | 1 (< 0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Céphalées | | | | |
| Tout grade | 4 030 (35,3) | 3 304 (29,0) | 6 898 (62,8) | 2 760 (25,3) |
| Grade 3 ^c | 219 (1,9) | 162 (1,4) | 553 (5,0) | 129 (1,2) |
| Myalgie | | | | |
| Tout grade | 2 699 (23,7) | 1 628 (14,3) | 6 769 (61,6) | 1 411 (12,9) |
| Grade 3 ^a | 73 (0,6) | 38 (0,3) | 1 113 (10,1) | 42 (0,4) |
| Arthralgie | | | | |
| Tout grade | 1 893 (16,6) | 1 327 (11,6) | 4 993 (45,5) | 1 172 (10,7) |
| Grade 3 ^a | 47 (0,4) | 29 (0,3) | 647 (5,9) | 37 (0,3) |
| Grade 4 ^b | 1 (< 0,1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Frissons | | | | |
| Tout grade | 1 051 (9,2) | 730 (6,4) | 5 341 (48,6) | 658 (6,0) |
| Grade 3 ^d | 17 (0,1) | 8 (< 0,1) | 164 (1,5) | 15 (0,1) |
| Nausées/vomissements | | | | |
| Tout grade | 1 068 (9,4) | 908 (8,0) | 2 348 (21,4) | 801 (7,3) |
| Grade 3 ^e | 6 (< 0,1) | 8 (< 0,1) | 10 (< 0,1) | 8 (< 0,1) |
| Fièvre | | | | |
| Tout grade | 105 (0,9) | 37 (0,3) | 1 908 (17,4) | 39 (0,4) |
| Grade 3 ^f | 10 (< 0,1) | 1 (< 0,1) | 184 (1,7) | 2 (< 0,1) |
| Grade 4 ^g | 4 (< 0,1) | 4 (< 0,1) | 12 (0,1) | 2 (< 0,1) |
| Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques | 2 656 (23,3) | 1 523 (13,4) | 6 292 (57,3) | 1 248 (11,4) |

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

Remarque : Les données sur les effets indésirables ont été recueillies du jour 1 au jour 7 après chaque dose sur des journaux électroniques tenus par les participants, et celles recueillies sur les cahiers d'observation électroniques ont été comptabilisées comme des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Fatigue, arthralgie de grade 4 : définies comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation.

^c Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^d Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^e Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^h Fièvre de grade 3 : définie comme $\geq 39,0$ °C – $\leq 40,0$ °C / $\geq 102,1$ °F – $\leq 104,0$ °F.

ⁱ Fièvre de grade 4 : définie comme $> 40,0$ °C / $> 104,0$ °F.

Tableau 5 : Effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la première et la deuxième injection, par grade - Participants âgés de 65 ans et plus (ensemble d'analyse de l'innocuité*)

| El systémique sollicité | Dose 1 | | Dose 2 | |
|-------------------------|---|--|---|--|
| | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 762 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 748 | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 692 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 648 |
| Fatigue | | | | |
| Tout grade | 1 251 (33,3) | 851 (22,7) | 2 152 (58,3) | 716 (19,6) |
| Grade 3 ^a | 30 (0,8) | 22 (0,6) | 254 (6,9) | 20 (0,5) |
| Céphalées | | | | |
| Tout grade | 921 (24,5) | 723 (19,3) | 1 704 (46,2) | 650 (17,8) |
| Grade 3 ^b | 52 (1,4) | 34 (0,9) | 106 (2,9) | 33 (0,9) |
| Myalgie | | | | |
| Tout grade | 742 (19,7) | 443 (11,8) | 1 739 (47,1) | 398 (10,9) |
| Grade 3 ^a | 17 (0,5) | 9 (0,2) | 205 (5,6) | 10 (0,3) |
| Arthralgie | | | | |
| Tout grade | 618 (16,4) | 456 (12,2) | 1 291 (35,0) | 397 (10,9) |
| Grade 3 ^a | 13 (0,3) | 8 (0,2) | 123 (3,3) | 7 (0,2) |
| Frissons | | | | |
| Tout grade | 202 (5,4) | 148 (4,0) | 1 141 (30,9) | 151 (4,1) |
| Grade 3 ^c | 7 | 6 | 27 | 2 |

| El systémique sollicité | Dose 1 | | Dose 2 | |
|---|---|--|---|--|
| | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 762 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 748 | Groupe recevant le vaccin n (%) N = 3 692 | Groupe recevant le placebo n (%) N = 3 648 |
| | (0,2) | (0,2) | (0,7) | (< 0,1) |
| Nausées/vomissements | | | | |
| Tout grade | 194 (5,2) | 166 (4,4) | 437 (11,8) | 133 (3,6) |
| Grade 3 ^d | 4 (0,1) | 4 (0,1) | 10 (0,3) | 3 (< 0,1) |
| Grade 4 ^e | 0 (0) | 0 (0) | 1 (<0,1) | 0 (0) |
| Fièvre | | | | |
| Tout grade | 10 (0,3) | 7 (0,2) | 370 (10,0) | 4 (0,1) |
| Grade 3 ^f | 1 (< 0,1) | 1 (< 0,1) | 18 (0,5) | 0 (0) |
| Grade 4 ^g | 0 (0) | 2 (< 0,1) | 1 (< 0,1) | 1 (< 0,1) |
| Utilisation d'antipyrétiques ou d'analgésiques | 673 (17,9) | 477 (12,7) | 1 546 (41,9) | 329 (9,0) |

* Ensemble des analyses de l'innocuité : tous les participants randomisés ayant reçu ≥ 1 dose du vaccin ou du traitement témoin.

Remarque : Les données sur les effets indésirables ont été recueillies du jour 1 au jour 7 après chaque dose sur des journaux électroniques tenus par les participants, et celles recueillies sur les cahiers d'observation électroniques ont été comptabilisées comme des effets indésirables sollicités.

n = nombre de participants présentant l'effet indiqué, les pourcentages sont basés sur le rapport n/N

N = nombre de sujets exposés ayant soumis des données pour l'événement.

^a Fatigue, myalgie, arthralgie de grade 3 : définies comme significatives; empêchant les activités quotidiennes.

^b Céphalées de grade 3 : définies comme significatives; toute utilisation d'analgésiques sur ordonnance ou empêchant les activités quotidiennes.

^c Frissons de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes et nécessitant une intervention médicale.

^d Nausées/vomissements de grade 3 : définis comme empêchant les activités quotidiennes, nécessitant une hydratation par intraveineuse en soins externes.

^e Nausées/vomissements de grade 4 : définis comme nécessitant une visite aux urgences ou une hospitalisation pour un choc hypotensif.

^f Fièvre de grade 3 : définie comme ≥ 39,0 °C – ≤ 40,0 °C / ≥ 102,1 °F – ≤ 104,0 °F.

^g Fièvre de grade 4 : définie comme > 40,0 °C / > 104,0 °F.

Effets indésirables mentionnés spontanément

Effets indésirables graves

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 0,6 % des participants ayant reçu le vaccin ARNm-1273 et chez 0,6 % des participants ayant reçu le placebo dès l'administration de la première dose et jusqu'à 28 jours après la dernière vaccination. Des effets indésirables graves ont été signalés chez 1 %

des participants ayant reçu le vaccin ARNm-1273 et chez 1 % des participants ayant reçu le placebo dès l'administration de la première dose et jusqu'à la dernière observation.

Il n'y a pas eu d'autres tendances ou déséquilibres numériques notables entre les groupes de traitement pour des catégories précises d'effets indésirables (y compris des effets neurologiques, neuro-inflammatoires et thrombotiques) qui indiqueraient un lien de causalité avec COVID-19 Vaccine Moderna.

Trois effets indésirables graves étaient probablement liés au vaccin ARNm-1273 : deux cas d'enflure du visage survenant dans les 7 jours suivant l'administration de la dose 2, chez des patientes âgées de 46 ans et de 51 ans, et un cas de nausées et de vomissements accompagné de céphalées et de fièvre survenant dans les 7 jours suivant l'administration de la dose 2, lequel a nécessité l'hospitalisation d'une patiente âgée de 61 ans ayant des antécédents de céphalées accompagnées de nausées et de vomissements nécessitant une hospitalisation.

Aucun décès lié au vaccin n'a été signalé dans le cadre de l'étude.

Effets indésirables non graves

Dans l'étude de phase 3, des effets indésirables mentionnés spontanément survenus dans les 28 jours suivant chaque vaccination ont été signalés par 23,9 % des sujets ayant reçu le vaccin ARNm-1273 et 21,6 % des sujets ayant reçu le placebo. Ces effets indésirables étaient principalement des effets indésirables sollicités survenus en dehors de la période de surveillance classique de 7 jours après l'injection (douleur au site d'injection, fatigue, céphalées, myalgie, etc.). Les effets indésirables mentionnés spontanément chez ≥ 1 % des participants à l'étude ayant reçu le vaccin ARNm-1273, et à un taux au moins 1,5 fois plus élevé que chez ceux ayant reçu le placebo, étaient des cas liés à une lymphadénopathie (1,1 % contre 0,6 %). Tous les cas de lymphadénopathie sont semblables à l'enflure/sensibilité axillaire du bras recevant l'injection, signalée dans le cadre des effets indésirables sollicités. Des cas d'hypersensibilité ont été signalés chez 1,5 % des patients du groupe recevant le vaccin ARNm-1273 comparativement à 1,1 % des patients du groupe recevant le placebo, mais ce déséquilibre était principalement dû à des cas d'éruption cutanée ou d'érythème/enflure au site d'injection survenus plus souvent dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273. Il n'y a pas eu d'autres tendances ou déséquilibres numériques notables entre les groupes de traitement pour des catégories précises d'effets indésirables non graves (y compris les événements neurologiques, musculosquelettiques ou inflammatoires) qui indiqueraient un lien de causalité avec COVID-19 Vaccine Moderna.

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés après l'administration de COVID-19 Vaccine Moderna.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Ne pas mélanger COVID-19 Vaccine Moderna avec d'autres vaccins/produits dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

COVID-19 Vaccine Moderna code pour la forme pré-fusion stabilisée de la protéine du spicule du SRAS-CoV-2. Après l'injection intramusculaire, les cellules récupèrent les nanoparticules lipidiques, ce qui permet de transférer efficacement la séquence d'ARNm dans les cellules pour l'expression de l'antigène S du SRAS-CoV-2. Le vaccin induit à la fois une réponse des anticorps neutralisants et une réponse immunitaire cellulaire à l'antigène du spicule (S), qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID-19.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Entreposage avant utilisation

Conformément aux directives figurant sur les étiquettes et les boîtes des flacons

Les flacons multidose de COVID-19 Vaccine Moderna doivent être entreposés au congélateur à une température comprise entre -25 °C et -15 °C (-13 °F et 5 °F). Conserver le produit dans sa boîte d'origine pour le protéger de la lumière.

Renseignements supplémentaires sur l'entreposage ne figurant pas sur les étiquettes et les boîtes des flacons

Ne pas entreposer sur glace sèche ou à une température inférieure à -40 °C (-40 °F).

Les flacons peuvent être entreposés au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) pour une période maximale de 30 jours avant l'utilisation.

Les flacons non perforés peuvent être entreposés à une température comprise entre 8 °C et 25 °C (46 °F et 77 °F) pour une durée maximale de 12 heures.

Ne pas recongeler après la décongélation.

Décongeler les flacons avant l'utilisation

Le flacon multidose de COVID-19 Vaccine Moderna contient une dispersion congelée qui ne contient aucun agent de conservation et doit être décongelée avant l'administration.

Retirer le nombre de flacons requis du lieu d'entreposage et décongeler chaque flacon avant l'utilisation.

Décongeler dans des conditions de réfrigération à une température comprise entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F) pendant 2 heures et 30 minutes. Après la décongélation, laisser le flacon à température ambiante pendant 15 minutes avant d'administrer.

Sinon, décongeler à température ambiante à une température comprise entre 15 °C et 25 °C (59 °F et 77 °F) pendant 1 heure.

Après la décongélation, ne pas recongeler.

Flacons perforés

COVID-19 Vaccine Moderna ne contient aucun agent de conservation. Une fois l'étanchéité du flacon rompue (perforation par l'aiguille), il peut être conservé à la température ambiante ou réfrigéré, mais il doit être jeté après 6 heures. Ne pas recongeler.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

COVID-19 Vaccine Moderna ne doit pas être mélangé avec d'autres produits médicaux ni dilué. Toute quantité de vaccin non utilisée ou tout déchet doivent être mis au rebut conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre : Vaccin ARNm-1273 contre le SRAS-CoV-2

Nom chimique : Nanoparticule lipidique (NPL) à ARNm-1273 grande échelle

Caractéristiques du produit :

COVID-19 Vaccine Moderna est un complexe lipidique d'ARNm [dispersion de nanoparticules lipidiques (NPL)] contenant l'ARNm (CX-024414) qui code pour la forme pré-fusion stabilisée de la glycoprotéine du spicule du coronavirus SRAS-CoV-2) et quatre lipides qui agissent en tant que protecteurs et transporteurs de l'ARNm. Les quatre lipides sont les suivants : SM-102 (un lipide ionisable novateur); PEG2000-DMG (1,2-dimyristoyl-rac-glycérol, méthoxy-polyéthylène glycol); 1,2-distéaroyl-sn-glycéro-3-phosphocholine (DSPC) et cholestérol.

COVID-19 Vaccine Moderna est offert sous la forme d'une dispersion liquide multidose, à 0,20 mg/mL, et prête à l'administration intramusculaire. COVID-19 Vaccine Moderna est présenté dans un flacon de verre de type 1 transparent 10R avec un bouchon en caoutchouc synthétique, sertissage en aluminium et capuchon amovible en plastique. Chaque flacon contient 1,26 mg d'ARNm CX-024414 et 24,38 mg de NPL SM-102, sous forme d'une dispersion de couleur blanche à blanc cassé, diluée dans une solution tampon sans agent de conservation à un pH de 7,5. Il y a 10 doses par flacon.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité du vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3 randomisée et contrôlée par placebo, menée chez des participants âgés de 18 ans et plus. Un total de 30 351 participants (15 181 participants dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 et N = 15 170 dans le groupe recevant le placebo) ont été randomisés de façon égale pour recevoir 2 doses du vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 ou deux doses du placebo, à 28 jours d'intervalle. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge et du risque de COVID-19 sévère, comme suit : ≥ 65 ans, < 65 ans et à risque accru de complications de la COVID-19, < 65 ans et n'étant pas à risque accru de complications de la COVID-19.

Les femmes enceintes ou qui allaitent et les individus ayant des antécédents connus d'infection au SRAS-CoV-2, immunosupprimés ou immunodéprimés, aspléniques ou atteints d'infections graves récurrentes ont été exclus de l'étude. Le critère d'efficacité principal est une infection COVID-19 symptomatique* confirmée par amplification en chaîne de la polymérase (ACP) et par un comité d'adjudication clinique. La population pour l'analyse du critère d'efficacité principal comprend les participants qui n'ont pas de signe d'infection antérieure au SRAS-CoV-2 dans les 14 jours suivant la

* Définition de cas symptomatiques de la COVID-19 : Au moins deux des symptômes systémiques suivants : fièvre (≥ 38,0 °C), frissons, myalgie, céphalées, mal de gorge, apparition nouvelle d'un trouble olfactif ou du goût; ou, le participant a ressenti au moins un des signes/symptômes respiratoires suivants : toux, essoufflement ou difficulté à respirer; ou, signes cliniques ou radiologiques de pneumonie; et le participant a obtenu au moins un écouvillonnage du nasopharynx, écouvillonnage nasal ou échantillon de salive (ou échantillon respiratoire en cas d'hospitalisation) positif pour le SRAS-CoV-2 par amplification en chaîne de la polymérase (ACP). Les cas de COVID-19 ont été confirmés par un comité d'adjudication clinique.

deuxième dose. Il est prévu de suivre les participants pendant une période maximale de 24 mois pour les évaluations de l'innocuité et de l'efficacité contre la maladie COVID-19.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques – Sujets sans signe d'infection avant 14 jours après la dose 2 – Population évaluable sur le plan de l'efficacité

| | Groupe recevant le vaccin (N = 14 134) n (%) | Groupe recevant le placebo (N = 14 073) n (%) | Total (N = 28 207) n (%) |
|---|--|---|--------------------------------|
| Sexe | | | |
| Femme | 6 768 (47,9) | 6 611 (47,0) | 13 379 (47,4) |
| Homme | 7 366 (52,1) | 7 462 (53,0) | 14 828 (52,6) |
| Âge (années) | | | |
| Moyenne (É.-T.) | 51,6 (15,44) | 51,6 (15,54) | 51,6 (15,49) |
| Médiane | 53,0 | 52,0 | 53,0 |
| Min., max. | 18, 95 | 18, 95 | 18, 95 |
| Âge – Sous-groupes (années) | | | |
| 18 à < 65 ans | 10 551 (74,6) | 10 521 (74,8) | 21 072 (74,7) |
| 65 ans et plus | 3 583 (25,4) | 3 552 (25,2) | 7 135 (25,3) |
| Race | | | |
| Amérindien ou autochtone de l'Alaska | 108 (0,8) | 111 (0,8) | 219 (0,8) |
| Asiatique | 620 (4,4) | 689 (4,9) | 1 309 (4,6) |
| Noir ou Afro-Américain | 1 385 (9,8) | 1 349 (9,6) | 2 734 (9,7) |
| Autochtone d'Hawaï ou d'autres îles du Pacifique | 35 (0,2) | 31 (0,2) | 66 (0,2) |
| Blanc | 11 253 (79,6) | 11 174 (79,4) | 22 427 (79,5) |
| Autre | 299 (2,1) | 295 (2,1) | 594 (2,1) |
| Origine ethnique | | | |
| Hispanique ou latino | 2 789 (19,7) | 2 780 (19,8) | 5 569 (19,7) |
| Non Hispanique ou latino | 11 212 (79,3) | 11 165 (79,3) | 22 377 (79,3) |
| Race et origine ethnique | | | |
| Blanc non hispanique | 9 023 (63,8) | 8 916 (63,4) | 17 939 (63,6) |
| Collectivités de couleur | 5 088 (36,0) | 5 132 (36,5) | 10 220 (36,2) |
| Risque professionnel* | 11 586 (82,0) | 11 590 (82,4) | 23 176 (82,2) |
| Travailleur de la santé | 3 593 (25,4) | 3 581 (25,4) | 7 174 (25,4) |
| Affection médicale à risque élevé** | | | |
| Présence d'une affection médicale à risque élevé | 2 616 (18,5) | 2 591 (18,4) | 5 207 (18,5) |
| Présence de deux affections médicales à risque élevé ou plus | 590 (4,2) | 576 (4,1) | 1 166 (4,1) |
| Aucune affection médicale à risque élevé | 10 928 (77,3) | 10 906 (77,5) | 21 834 (77,4) |
| Âge et risque de santé de présenter une forme sévère de la COVID-19*** | | | |
| 18 à < 65 ans et non à risque | 8 189 (57,9) | 8 200 (58,3) | 16 389 (58,1) |
| 18 à < 65 ans et à risque | 2 367 (16,7) | 2 324 (16,5) | 4 691 (16,6) |

| | Groupe recevant le vaccin (N = 14 134) n (%) | Groupe recevant le placebo (N = 14 073) n (%) | Total (N = 28 207) n (%) |
|----------|---|--|---|
| ≥ 65 ans | 3 578 (25,3) | 3 549 (25,2) | 7 127 (25,3) |

* Les risques professionnels comprennent les groupes suivants : Travailleurs de la santé; intervention d'urgence; opérations de vente au détail/restauration; fabrication et production; opérations, expédition dans un entrepôt et centres d'exécution des commandes; services de transport et de livraison; protection frontalière et personnel militaire; soins de la personne et services à domicile; travailleurs de l'accueil et du tourisme; travail pastoral, travailleurs sociaux ou de la santé publique; éducateurs et étudiants.

** Les patients à risque élevé de forme sévère de la COVID-19 sont définis comme ceux qui répondent à au moins un des critères suivants (définis par le protocole) :

- Maladie pulmonaire chronique (p. ex., emphysème et bronchite chronique, fibrose pulmonaire idiopathique et fibrose kystique) ou asthme modéré à grave
- Maladie cardiaque importante (p. ex., insuffisance cardiaque, coronaropathie, maladie cardiaque congénitale, cardiomyopathies et
- Hypertension pulmonaire)
- Obésité grave (indice de masse corporelle ≥ 40 kg/m²)
- Diabète (type 1, type 2 ou gestationnel)
- Hépatopathie
- Infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH)

*** L'âge et le risque de santé de forme sévère de la COVID-19 sont utilisés comme facteur de stratification pour la randomisation.

14.2 Résultats de l'étude

L'analyse du critère d'efficacité principal comprenait 28 207 participants âgés de 18 ans et plus (14 134 dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 et 14 073 dans le groupe recevant le placebo). Au moment de l'analyse finale du critère d'efficacité principal, les participants avaient été suivis pour détecter la maladie COVID-19 symptomatique pendant une durée médiane de 2 mois après la deuxième dose, ce qui correspond à 3 304,9 personnes-années dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 et 3 273,7 personnes-années dans le groupe recevant le placebo.

On a observé 11 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe recevant le vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 et 185 cas dans le groupe recevant le placebo, respectivement, pour l'analyse du critère d'efficacité principal. Comparativement au placebo, l'efficacité du vaccin ARNm-1273 pour prévenir une première instance de COVID-19 chez les participants, à partir de 14 jours après la dose 2, a été de 94,1 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % de 89,3 % à 96,8 %). Chez les participants âgés de 65 ans et plus, l'efficacité du vaccin ARNm-1273 contre la COVID-19 a été de 86,4 % (intervalle de confiance bilatéral à 95 % de 61,4 % à 95,5 %). Au moment de l'analyse du critère d'efficacité principal, il y avait un total de 30 cas sévères de COVID-19 survenus à partir de 14 jours après la dose 2, selon l'évaluation du comité d'adjudication. Les 30 cas étaient tous dans le groupe recevant le placebo.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce vaccin.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : L'administration intramusculaire de COVID-19 Vaccine Moderna (ou d'autres vaccins expérimentaux à ARNm de Moderna) à des doses allant de 9 à 150 mcg/dose, administrées une fois toutes les 2 semaines pendant une période maximale de 6 semaines, a été associée à un érythème et à un œdème transitoires au site d'injection, à des augmentations transitoires de la température corporelle et à une réponse inflammatoire systémique généralisée. Une vacuolisation des hépatocytes et/ou une hypertrophie des cellules de Küpffer transitoires, souvent non accompagnées d'une élévation des enzymes hépatiques, ont été observées et considérées comme secondaires à la réponse inflammatoire systémique. En général, tous les changements se sont résorbés en 2 semaines.

Cancérogénicité : COVID-19 Vaccine Moderna n'a pas été évalué sur le plan de la cancérogénicité chez l'animal, car les études de cancérogénicité n'ont pas été considérées pertinentes pour ce vaccin.

Génotoxicité : Le SM-102, un composant lipidique exclusif de COVID-19 Vaccine Moderna, n'est pas génotoxique dans les tests de mutagénicité sur bactéries et les tests d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes de sang périphérique humain. Deux tests du micronoyau *in vivo* avec exposition par voie intraveineuse ont été effectués avec des traitements à base d'ARNm utilisant la même formulation de nanoparticule lipidique (NPL) que celle de COVID-19 Vaccine Moderna. Les résultats équivoques observés à des concentrations systémiques élevées étaient probablement attribuables à la formation de micronoyaux liés à une élévation de la température corporelle induite par une réponse inflammatoire systémique attribuable à la NPL. Le risque génotoxique pour les humains est considéré comme faible en raison d'une exposition systémique minimale à la suite de l'administration intramusculaire, d'une durée d'exposition limitée et de résultats *in vitro* négatifs.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : Dans une étude de toxicité pré-natale et post-natale pour le développement, un volume de 0,2 mL d'une formulation vaccinale contenant la même quantité d'ARNm modifié (100 µg) et d'autres ingrédients que celle d'une dose unique du COVID-19 Vaccine Moderna chez l'humain a été administré à des rates, par voie intramusculaire, à quatre reprises : 28 et 14 jours avant l'accouplement, et aux jours 1 et 13 de la gestation. Aucun effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, le développement fœtal ou le développement postnatal n'a été signalé dans le cadre de l'étude.