

SYNTHÈSE

Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie

Validée par le Collège le 18 février 2021

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

Le 27 juillet 2020, la HAS a publié des recommandations préliminaires sur l'anticipation des scénarios possible de vaccination et des personnes à vacciner en priorité qui ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption, le 27 novembre 2020¹, d'une décision sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Des précisions ont été apportées dans l'avis publié le 18 décembre 2020, en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS pour « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction... »

Le vaccin COMIRNATY (BNT162b2) à ARNm Covid-19 est le premier vaccin contre la Covid-19 qui a obtenu une AMM conditionnelle le 21 décembre dans l'indication « immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus ».

L'objectif des présentes recommandations est donc, dans la continuité des travaux déjà menés, de définir, à date, la stratégie de vaccination contre la Covid-19 et de déterminer la place du vaccin à ARNm BNT162b2 développé par les firmes BioNTech et Pfizer dans cette stratégie.

¹ Rapport HAS – novembre 2020 : Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

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

1/ Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du BNT162b2 sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans (suivi médian de 1,5 mois)

- L'ensemble des données d'immunogénicité des phases 1 et 2 montre que le vaccin BNT162b2, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours induit une réponse humorale d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1 et anti-RBD, chez les sujets vaccinés, quel que soit leur âge. Cette réponse est généralement plus élevée² chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. En outre, le vaccin BNT162b2 induit des taux d'anticorps neutralisants qui restent plus élevés chez les sujets sans antécédent de COVID-19 que chez les sujets ayant eu une infection confirmée et convalescents à un mois après la seconde dose de vaccin, dans l'ensemble de la population d'étude, même chez les populations de plus de 65 ans.
- Les résultats de l'étude pivotale concluent à une efficacité de 95% [IC95%=(90,3 ; 97,6)] sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, 7 jours après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 16 ans et plus, sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2. Cette efficacité semble similaire quels que soient :
 - l'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 94,7% [IC95%=(66,8 ; 99,9)]
 - leur sexe ;
 - leur IMC ;
 - et la présence ou non de comorbidités associées.
- En raison d'un manque de puissance, il n'est pas possible de conclure spécifiquement chez les patients de plus de 75 ans.
- A ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le BNT162b2 sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté un effet sur l'incidence des formes sévères (efficacité de 88,9% [IC95%=(20,1 ; 97,7)]).
- A ce stade, il n'y a pas de données disponibles sur l'impact de la vaccination sur la transmission virale.

2/ Les résultats des études cliniques de phase II/III qui indiquent un profil de tolérance du vaccin BNT162b2 globalement satisfaisant (suivi sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude (14/11/2020)³

La plupart des événements indésirables (EI) rapportés étaient principalement des symptômes généraux (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, arthralgie, fièvre) et des manifestations au site d'administration du vaccin (douleur au point d'injection essentiellement, rougeurs, œdème). Ces effets indésirables étaient généralement⁴ d'intensité légère à modérée. Il convient néanmoins de noter la survenue de 4 paralysies faciales (paralysie de Bell) dont 2 ont été considérées en lien avec la vaccination (aucun dans le groupe contrôle), un angio-œdème et une réaction allergique. L'incidence des EI graves, des EI entraînant une sortie d'essai et des décès est faible chez les sujets ayant bénéficié d'un suivi d'au

² les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

³ L'étude se poursuit, et des résultats complémentaires seront disponibles notamment à 6 mois

⁴ les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

moins 2 mois et reste comparable entre le groupe vacciné par BNT162b2 et le groupe placebo. Ces résultats sont confirmés dans l'analyse du profil de tolérance réalisé sur l'ensemble des participants inclus dans l'essai (43 448 sujets) ayant une durée de suivi plus variable après vaccination.

Si les données de tolérance de l'étude de phase 2/3 n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique pour la strate d'âge des sujets âgés de plus de 65 ans de la part du laboratoire, il convient de rappeler qu'au cours de l'étude de phase I, les manifestations locales et les événements indésirables étaient généralement d'intensité légère et moins fréquents dans le groupe de sujets âgés de 65 à 85 ans comparativement au groupe de sujets âgés de 18 à 55 ans.

Il n'y a pas non plus d'analyse spécifique de la tolérance en fonction de l'existence de comorbidités. Enfin, les données de tolérance sont limitées chez les 16-17 ans et insuffisantes chez les 12-15 ans.

3/ L'indication délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Pfizer/BioNTech dans « l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus » et les données d'efficacité cliniques et de sécurité disponibles à ce stade pour ce vaccin (efficacité sur les formes symptomatiques de COVID-19 et non sur sa transmission).

4/ Les résultats issus du modèle de type transmission dynamique, développé par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM, confirment que, pour un vaccin efficace pour la protection individuelle (sans impact démontré sur la transmission), la stratégie de priorisation la plus efficace pour réduire la mortalité et les hospitalisations est de vacciner d'abord les sujets de 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités. La vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès pour un vaccin de ce type.

Concernant la stratégie vaccinale, la HAS maintient donc :

1/ Les objectifs initiaux du programme de vaccination de réduction de la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et de maintien des activités du pays, et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

2/ La stratégie de priorisation établie dans le rapport du 30 novembre 2020 et précisée dans l'avis publié le 18 décembre pour les premières phases du programme 1,2,3. Ainsi, pour répondre aux deux objectifs précités et afin de minimiser les hospitalisations et décès associés à la Covid-19 en France, la vaccination contre le SARS-CoV-2 doit être proposée prioritairement aux populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection, c'est-à-dire les populations associant notamment un âge élevé, des comorbidités et des conditions d'hébergement collectifs. Les objectifs du programme et la stratégie de priorisation seront susceptibles d'évoluer selon les connaissances acquises sur l'efficacité des vaccins sur les formes asymptomatiques et sur la transmission.

Concernant la place du vaccin BNT162b2 dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

- **Le vaccin BNT162b2 peut être utilisé chez les personnes de 16 ans et plus et y compris les plus âgées** du fait de son efficacité et de son profil de tolérance satisfaisant.
- En effet, bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez les plus de 75 ans soient encore limitées à ce stade, celles qui sont rapportées par tranche d'âge (EV de 94,7 % [66,8-99,9])

chez les 65 ans et plus) ne suggèrent pas de différence notable attendue et ni de signaux de sécurité délétères.

- Par ailleurs, les personnes âgées développent des formes graves de la Covid-19 pour laquelle il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Ainsi, la HAS considère que le risque de développer les formes graves et le risque de décès de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.
- En cas de délai supérieur à 21 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit le délai par rapport à la 1ère dose (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).
- Malgré l'absence de données suffisantes au cours de la grossesse, l'administration du vaccin BNT162b2 chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques⁵ pour la mère et le fœtus. Par mesure de précaution, dans l'attente des résultats finaux des études menées chez l'animal pour le vaccin à vecteur viral d'AstraZeneca et compte tenu des syndromes de type grippal ayant été rapportés avec ce vaccin, la HAS recommande de privilégier chez la femme enceinte les vaccins à ARNm, pour lesquels les études animales n'ont pas montré de conséquence sur le développement du fœtus⁶. Par ailleurs, il n'existe pas d'étude sur le passage de ces vaccins dans le lait ou chez la femme allaitante, mais la HAS rappelle que, sur la base des mécanismes biologiques (dégradation rapide des ARNm), il n'y a pas d'effet attendu chez le nourrisson et l'enfant allaité par une femme vaccinée. La vaccination chez la femme allaitante est donc possible.
- L'utilisation du vaccin BNT162b2 est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate à un des composants du vaccin, ou en cas d'antécédent de réaction immédiate grave survenant dans les 6 heures après une première injection (manifestations évoquant une réaction anaphylactique sévère : respiratoire, cutanée, digestive ou hémodynamique) ; la survenue d'une manifestation cutanée modérée n'est pas une contre-indication. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.
- En l'absence de données disponibles à ce jour, la co-administration du vaccin BNT162b2 avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.
- Au vu de l'absence de donnée à ce jour sur l'impact de la vaccination avec le BNTb2 sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale à ce stade.

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

- l'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans) ;
- l'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'a pas été évaluée ;

⁵ en particulier, les femmes enceintes de plus de 35 ans ou celles présentant d'autres comorbidités comme l'obésité ou le diabète ou les femmes enceintes susceptibles d'être en contact avec des personnes infectées du fait de leur activité professionnelle pourraient se voir proposer la vaccination

⁶ Suite à l'avis de l'ANSM du 12 février 2021 [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/\(offset\)/3#:~:text=On%20note%20cependant%20que%20les,l'embryon%20ou%20du%20f%C5%93tus.](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/COVID-19-Vaccins/Vaccins-autorises/(offset)/3#:~:text=On%20note%20cependant%20que%20les,l'embryon%20ou%20du%20f%C5%93tus.)

- la tolérance du vaccin chez les sujets ayant un antécédent de Covid-19 (documenté par sérologie positive ou test PCR positif) était bonne.

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

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).
- d'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

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

Enfin, la HAS rappelle que :

- Les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre l'infection par le SARS-CoV-2 par l'immunité post-infectieuse. Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois. Il apparaît raisonnable que soient vaccinées en priorité les personnes à risque de forme grave, telles que définies dans la stratégie de vaccination élaborée par l'HAS.
- En cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci.
- La réalisation d'une sérologie prévacinale n'est pas pertinente et donc non recommandée cependant, en cas de sérologie positive réalisée antérieurement, sans que l'infection ne soit datée, la période de 3 mois à 6 mois débute à la date de la sérologie.
- A ce stade des connaissances, la réponse immunitaire à la vaccination des personnes ayant déjà été infectées est de type anamnétique, ce qui conduit à ne proposer qu'une seule dose aux personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2, quelle qu'en soit son antériorité, car elles ont déjà élaboré à l'occasion de l'infection une mémoire immunitaire. La dose unique de vaccin jouera ainsi un rôle de rappel. Si la seconde dose de vaccin a déjà été administrée aux personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-Cov-2, les données disponibles à date ne montrent pas de différence du profil de sécurité en dehors de la survenue d'effets de réactogénicité systémique potentiellement plus fréquente.
- Les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) doivent, après un délai de 3 mois après le début de l'infection par le SARS-CoV-2, être vaccinées par le schéma à 2 doses. Dans les situations d'infection prolongée, un avis spécialisé est nécessaire pour la vaccination.
- Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1^{ère} dose de vaccin et n'ayant pas encore reçu la 2^{nde} ne doivent pas recevoir cette 2^{nde} dose dans les délais habituels, mais dans un délai de 6 mois et pas avant 3 mois après l'infection.
- Si la priorisation recommandée se fonde notamment sur les facteurs de risque de gravité identifiés dans les études publiées (cette revue de la littérature sera actualisée) ainsi que sur les résultats du modèle populationnel, elle n'exclut pas pour autant - sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel - que soit envisagée, très précocement dans la campagne, une vaccination

- de sous-populations non âgées mais particulièrement vulnérables^[1] et exposées au COVID-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés, les greffés d'organe solide...). Ainsi, les médecins (en particulier pour les domaines cités) pourront au cas par cas proposer la vaccination aux patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs, dès lors que les doses de vaccins seront disponibles et que la DGS sera en mesure d'organiser localement les circuits logistiques en lien avec les ARS et les structures de soins.
- D'une façon générale, la consultation médicale préalable à la vaccination au cours de laquelle sera prescrit le vaccin anti-COVID devra permettre d'évaluer au cas par cas la pertinence de la vaccination. Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant notamment d'accompagner la visite médicale de pré-vaccination en apportant au médecin toutes les informations utiles sur les vaccins en vue de l'échange avec leurs patients.
 - Il est nécessaire, à ce stade, de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.
 -

Ce document présente les points essentiels de la publication : **Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie**, méthode, 17 mars 2021

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr