

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 22 avril 2021 relatif à la possibilité de réaliser un schéma vaccinal avec deux vaccins ARNm de spécialités différentes

Le Directeur Général de la Santé a saisi le Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale et le Comité scientifique vaccin COVID-19 sur le point suivant :

Etant donné la proximité pharmacologique des vaccins ARNm, pourrait-on considérer les deux vaccins ARNm de spécialités comme interchangeables en cas de nécessité (tensions d'approvisionnements, restrictions d'utilisation...) ?

Introduction

Dans le cadre de la campagne de vaccination anti-Covid-19, les deux vaccins à ARNm, BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) et mRNA-1273 (Moderna), sont administrés en deux doses chez les sujets sans antécédent d'infection au SARS-CoV-2. Conformément à l'AMM des vaccins, la HAS recommande aux sujets qui ont reçu une dose d'un vaccin à ARNm de recevoir une deuxième dose du même vaccin avec un intervalle entre les 2 doses de 4 à 6 semaines. Ces deux vaccins reposent sur des technologies très proches mais ont été développés indépendamment. Compte-tenu des similitudes entre ces deux vaccins, le choix entre les deux spécialités repose pour le moment uniquement sur la disponibilité des doses et sur les contraintes logistiques. Depuis le 14 avril, l'intervalle entre les deux doses des vaccins ARNm est de 42 jours.

Rationnel pour proposer une interchangeabilité entre les deux spécialités

Pour faciliter l'organisation de la campagne vaccinale et permettre une vaccination plus rapide de la population, il serait souhaitable de pouvoir utiliser indifféremment l'un ou l'autre vaccin ARNm pour la deuxième dose.

Description des deux vaccins ARNm concernés

Le 21 décembre 2020 le premier vaccin à ARNm, développé par Pfizer/BioNTech (COMIRNATY®), a obtenu l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus. Quelques semaines plus tard, le 06 janvier 2021, le vaccin mRNA-1273 développé par Moderna a également reçu cette autorisation conditionnelle pour la prévention de la COVID-19 chez les personnes âgées de 18 ans ou plus.

Ces deux vaccins reposent sur la même technologie vaccinale¹, à savoir l'ARN messager codant pour la protéine Spike (S) et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Les deux vaccins ARNm ont présenté des profils d'efficacité et de sécurité très proches. Il est recommandé pour les personnes ayant reçu une première dose vaccinale de recevoir la seconde dose du même vaccin.

Vaccin BNT162b2 (COMIRNATY®) – Pfizer/BioNTech

Ce vaccin est constitué d'un ARN messager simple brin codant pour la protéine Spike (S) entière du SARS-CoV-2 en configuration pré-fusionnelle, encapsulé dans une nanoparticule lipidique permettant de le protéger et de favoriser son entrée dans la cellule.

L'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité – dans la prévention de la Covid-19 chez des personnes âgées de 16 ans ou plus – de deux doses de 30µg du vaccin BNT162b2 administrées à 21 jours d'intervalle, ont été évaluées dans une étude pivot de phase II/III randomisée en 1:1 contre placebo, menée sur environ 43 500 participants. Le critère de jugement principal de l'étude était l'incidence de la survenue d'une infection symptomatique par la COVID-19 à partir de 7 jours après la deuxième administration du vaccin chez des participants n'ayant aucune preuve d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la 2^{ème} dose.

Une première analyse des résultats intermédiaires de l'étude, menée en Novembre 2020 (cut-off au 14/11/2020) et publiée en Décembre 2020 rapporte les résultats suivants^{2,3} :

- **Efficacité** : parmi les 43500 participants n'ayant aucun antécédent d'infection par le SARS-CoV-2, 8 cas de Covid-19 ont été observés 7 jours après administration de la 2^{ème} dose chez des personnes ayant reçu le vaccin (n= 18198), contre 162 cas chez des personnes ayant reçu le placebo (n= 18235), correspondant à une efficacité vaccinale de 95,0%. Chez les participants avec et sans preuve d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2, 9 cas de COVID-19 ont été observés 7 jours après administration de la 2^{ème} dose chez les sujets ayant reçu le vaccin, contre 169 cas chez les personnes ayant reçu le placebo, correspondant à une efficacité de 94,6%.
- **Réactogénicité locale** : les résultats de la sous-cohorte d'environ 8000 sujets rapportent un taux significativement plus élevé de réactions locales chez les sujets ayant reçu le vaccin – notamment une douleur légère à modérée au point d'injection – ainsi, 71% des participants âgés de plus de 55 ans ont signalé une douleur locale après la première dose, et 66% après la deuxième dose, contre 83% et 78% respectivement chez les participants de moins de 55 ans. Quelques manifestations locales sévères ont été rapportées dans le groupe BNT162b2 avec une fréquence inférieure à 0,6%.
- **Réactogénicité systémique** : les réactions systémiques chez les sujets ayant reçu le vaccin ont été signalées plus fréquemment par les sujets jeunes (16-55 ans) et plus souvent après la deuxième dose qu'après la première. Les réactions les plus fréquentes étaient la fatigue (62%), les céphalées (55%), les douleurs musculaires (38%), les frissons (32%) les douleurs articulaires (23%) et la fièvre (14%) ; dans la majorité des cas ces réactions étaient d'intensité légère à modérée et se sont atténuées en quelques jours, quel que soit le groupe d'âge.

Deuxième vaccin anti-Covid-19 le plus utilisé à l'échelle mondiale, celui-ci est pour le moment disponible dans plus de 80 pays ; récemment, des données en condition réelles issues de la campagne de vaccination de la population Israélienne, publiées dans *The New England Journal of Medicine* font état d'une efficacité de 92% après la deuxième dose, un résultat très proche des données observées lors de l'essai de phase III⁴.

Vaccin mRNA-1273 – COVID-19 Vaccine Moderna

Le vaccin mRNA-1273 est composé d'un ARN messager simple brin codant pour la protéine Spike (S) modifiée, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. L'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin mRNA-1273 ont été évalués dans des études de phase I, II et III.

L'étude pivot de phase III multicentrique randomisé (essai COVE), encore en cours, évalue sur plus de 30 000 adultes l'efficacité vaccinale et la sécurité du vaccin mRNA-1273 administré selon un schéma vaccinal de deux doses de 100µg à 28 jours d'intervalle, contre placebo. Le critère de jugement principal est l'apparition d'un COVID-19 symptomatique au moins 14 jours après la seconde injection, parmi les participants qui étaient séronégatifs à la ligne de base.

Des résultats intermédiaires de cette étude, publiés en décembre 2020 et en février 2021, montrent les résultats suivants^{8,9} :

- **Efficacité** : parmi les participants ayant reçu les deux doses (n= 28207), une infection symptomatique par le SARS-CoV-2 a été observée chez 185 sujets du groupe placebo, contre 11 participants du groupe mRNA-1273, correspondant à une efficacité vaccinale de 94,1%.
- **Réactogénicité** : les réactions – locales et systémiques – chez les sujets ayant reçu le vaccin étaient significativement plus élevées que chez les sujets ayant reçu le placebo (84,2% vs 19,8% après la première dose ; 88,6% vs 18,8% après la 2^{ème} dose). Les réactions au site d'injection étaient majoritairement de grade 1 ou 2, l'évènement le plus fréquemment rapporté étant la douleur après l'injection. Les évènements indésirables systémiques les plus fréquents étaient les maux de tête, la fatigue, les douleurs musculaires et articulaires, les nausées/vomissements et les frissons. La majorité de ceux-ci étaient de grade 1 et 2. Aucun évènement indésirable de grade 4 n'a été rapporté.

Expérience internationale à ce jour concernant l'interchangeabilité des deux vaccins

Aucune donnée n'est en disponible pour le moment concernant l'interchangeabilité entre ces deux vaccins, et l'OMS a annoncé qu'en l'absence de données disponibles, l'interchangeabilité des vaccins ne pouvait pas être recommandée.

Recommandation

Au vu de la proximité des deux spécialités et de la similitude de leurs profils de sécurité et d'efficacité, **il paraît raisonnable de proposer une interchangeabilité entre les deux vaccins**. En cas de nécessité (tensions d'approvisionnements, restrictions d'utilisation...), cette interchangeabilité pourrait être mise en œuvre dès à présent. Néanmoins, afin de valider scientifiquement l'interchangeabilité des 2 vaccins à ARNm, il sera nécessaire d'évaluer l'immunogénicité d'un schéma combinant les deux vaccins à ARNm anti-Covid-19 (c'est-à-dire soit une 2^{ème} dose de vaccin avec le vaccin Moderna après une première dose du vaccin Pfizer/BioNTech ou une 2^{ème} dose du vaccin Pfizer/BioNTech après une première dose du vaccin Moderna) par rapport à celle d'un schéma vaccinal standard avec deux doses d'un même vaccin ARNm anti-Covid--19.

Bibliographie

1. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
2. Polack, F. P. *et al.* Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *New England Journal of Medicine* (2020).
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm COMIRNATY (BNT162b2) dans la stratégie. 102 (2020).
4. Dagan, N. *et al.* BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 12 (2021).
5. Jackson, L. A. *et al.* An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N. Engl. J. Med.* 383, 1920–1931 (2020).
6. Anderson, E. J. *et al.* Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N. Engl. J. Med.* 383, 2427–2438 (2020).
7. Widge, A. T. *et al.* Durability of Responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccination. *N. Engl. J. Med.* 384, 80–82 (2021).
8. Baden, L. R. *et al.* Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N. Engl. J. Med.* 384, 403–416 (2021).
9. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). 86 (2021).