

## Avis de l'ANSM concernant la seconde dose du vaccin Comirnaty Pfizer BioNTech

Le vaccin ARN messager Comirnaty de BioNTech-Pfizer est autorisé en Europe depuis le 21 décembre 2020 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. Son schéma d'administration repose sur deux doses espacées d'au moins 21 jours.

Les données d'efficacité vaccinale sont issues de l'étude de phase 2/3 qui a porté sur des sujets ayant reçu le vaccin (ou le placebo) dans une fenêtre allant de 19 à 42 jours (analyse per-protocol). Actuellement, les recommandations nationales de la HAS précisent qu'en cas de délai supérieur à 21 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit ce délai (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Des réflexions sont en cours dans plusieurs pays sur des stratégies permettant d'accélérer le déploiement des doses de vaccins disponibles, d'élargir la couverture vaccinale et d'assouplir la gestion des stocks de vaccins, notamment en levant la nécessité de garder en stock les doses destinées aux secondes injections. Ces stratégies concernent principalement le report de la seconde dose avec des délais allant jusqu'à 12 semaines comme au Royaume-Uni<sup>1</sup>. Dans l'hypothèse d'un vaccin qui serait très efficace dès la première dose (par exemple autour de 90%), le report de la seconde dose permettrait de vacciner deux fois plus d'individus dans l'attente de la prochaine livraison de vaccin. Le groupe SAGE de l'OMS s'est positionné le 5 janvier pour un intervalle entre les deux doses de Pfizer-BioNTech de 21 à 28 jours et, en cas de circonstances exceptionnelles, allonger ce délai sans dépasser 42 jours<sup>2</sup>. La campagne de vaccination a démarré avec le vaccin Comirnaty le 27 décembre 2020 en France et cible les populations par un ordre de priorité défini par la HAS selon un calendrier tributaire de l'approvisionnement en vaccins. Le schéma recommandé est de deux doses à 21 jours d'intervalle.

### Éléments à prendre en compte pour le report de la seconde dose au-delà de 21 jours pour le vaccin Comirnaty

#### Données d'immunogénicité

Il n'existe pas à ce jour de corrélat immunologique de protection chez l'Homme. Il a été cependant montré chez le primate non humain qu'une protection après challenge était obtenue avec des niveaux relativement faibles d'anticorps.

L'immunogénicité (réponse humorale et cellulaire) du vaccin Comirnaty a été évaluée dans deux études. L'ensemble des données montre que le vaccin, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à 21 jours d'intervalle, induit une réponse humorale, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1, ainsi qu'une réponse cellulaire. Les titres d'anticorps neutralisants sont plus élevés chez

<sup>1</sup> Joint Committee on Vaccination and Immunisation: advice on priority groups for COVID-19 vaccination – 30 december 2020

<sup>2</sup> Communication d'Alejandro Cravioto, chairman of WHO's Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE)-5 janvier 2020

les sujets âgés de 18 à 55 ans que chez ceux de 65 à 85 ans, et à des niveaux comparables ou supérieurs à ceux retrouvés chez des patients convalescents (âgés de 18 à 83 ans).

Dans ces études, il est montré que l'injection de la 1<sup>ère</sup> dose n'induit qu'une faible réponse en anticorps neutralisants et que les titres augmentent de façon importante avec la 2<sup>ème</sup> dose (effet rappel), pour atteindre des taux plus de 15 fois supérieurs à ceux atteints 21 jours après la 1<sup>ère</sup> dose. Ces données montrent l'intérêt de l'administration d'une seconde dose pour installer une mémoire immunitaire.

Les données disponibles à ce jour montrent une persistance des anticorps neutralisants au moins 2 mois après la seconde dose. La persistance et la cinétique des anticorps après l'administration d'une seule dose n'est pas disponible.

### **Efficacité clinique**

L'efficacité vaccinale du vaccin Comirnaty a été étudiée dans un essai clinique pivot de phase 2/3, conduit aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Afrique du Sud, en Turquie et en Allemagne.

L'efficacité vaccinale (EV) du vaccin 30 µg en 2 doses séparées de 21 jours, sur l'incidence de cas confirmés de Covid-19 a été estimée à partir du 7<sup>ème</sup> jour suivant l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose de vaccin, chez des sujets sans preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure au SARS CoV-2 (>30 000 participants dont la moitié a reçu le vaccin). Elle était de 95,0% (IC95% : 90,0 ; 97,9) avec 8 cas de COVID-19 dans le bras vaccin versus 162 dans le bras placebo. Le suivi était d'environ 2 mois.

Même si l'intervalle recommandé entre les 2 doses était de 21 jours, la fenêtre d'administration pour la 2<sup>ème</sup> dose en per-protocole était fixée de 19 à 42 jours.

Toutes les personnes ayant contracté la Covid-19 après les 2 doses de vaccins avaient reçu leur 2<sup>ème</sup> dose dans un intervalle compris entre 21 et 26 jours (pas d'échec vaccinal pouvant s'expliquer par un écart important d'administration de la seconde dose).

Le suivi de l'incidence cumulée des cas de covid-19 montre une divergence des courbes vaccinés et placebo dès le 12<sup>ème</sup> jour après la 1<sup>ère</sup> dose laissant supposer un effet protecteur du vaccin avant l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose.

L'efficacité après une dose n'a pu être calculée que sur la période qui précède l'administration de la 2<sup>ème</sup> dose (une très faible proportion de participants, 0,3%, n'a pas reçu la seconde dose).

D'après l'analyse des cas survenus après la 1<sup>ère</sup> dose et avant la 2<sup>ème</sup> dose, l'efficacité vaccinale était de 52,4% (IC95% : 29,5 ; 68,4) avec 39 cas versus 82 cas dans les groupes vaccins et placebo respectivement.

Cependant cette estimation ne tient pas compte du temps nécessaire pour la réponse immunitaire. Si l'on restreint l'analyse à la période s'étendant de 10 jours après la 1<sup>ère</sup> dose à avant la 2<sup>ème</sup> dose, l'efficacité vaccinale était de 86,7% (IC95% : 69 ; 95) avec 6 cas versus 45 cas dans les groupes vaccins et placebo respectivement. Sur la période s'étendant de 14 jours après la 1<sup>ère</sup> dose à avant la 2<sup>ème</sup> dose, l'efficacité vaccinale était de 92,3 % (IC 95 % : 69 ; 98) avec 2 cas versus 27 cas dans les groupes vaccins et placebo respectivement.

Efficacité Vaccinale*	intervalle	Agés (ans)	EV (IC95%)	Vaccin #Participants #Cas covid-19	Placebo #Participants #Cas covid-19
7 jours post-D2	21 j (19-42)	>=16	95,0 % (90,0 ; 97,9)	17 411 8	17511 162
Après D1 et avant D2		>=16	52,4 % (29,5 ; 68,4)	21314 39	21258 82
10 jours après D1 et avant D2		>=16	86,7 % (68,6 ; 95,4)	21314 6	21258 45

## Conclusion

Même si de manière générale un espacement des doses au sein d'un schéma vaccinal n'a pas de conséquence majeure sur la réponse vaccinale (hormis retarder l'obtention d'une protection complète), l'intervalle de 21 jours est celui qui a été défini par la firme pour étudier l'efficacité du schéma vaccinal à 2 doses.

Dans l'hypothèse acceptable que la protection induite par une dose ne s'effondre pas brutalement au-delà de 21 jours, les résultats d'efficacité vaccinale sur la période allant de 10 jours après la 1<sup>ère</sup> dose jusqu'à la seconde à plus de 85%, et ceux sur la période allant de 14 jours après la 1<sup>ère</sup> dose jusqu'à la seconde à plus de 90% sont en faveur de la possibilité de report de la 2<sup>ème</sup> dose en certaines circonstances (besoin logistique, pénurie). Cependant, la durée de la protection clinique atteinte après une 1<sup>ère</sup> dose de Comirnaty n'est pas connue et ne pourrait pas être garantie au-delà de la fenêtre d'administration retenue dans le protocole d'étude (19-42 jours).

Le report de la 2<sup>ème</sup> dose avec un délai maximum de 42 jours, soit 6 semaines, resterait donc dans la fourchette des délais étudiés par la firme pour déterminer l'efficacité vaccinale.

En l'absence de données d'efficacité sur la transmission, la protection individuelle du vaccin est à ce jour visée par la stratégie de vaccination. Cette protection doit rester optimale notamment pour les personnes les plus âgées (immunosénescence), à risque de Covid-19 sévère et de décès.

Au vu des éléments qui précèdent, l'avis de l'ANSM est que :

Envisager de n'administrer qu'une première dose de vaccin n'est pas une option dont l'efficacité aurait été établie, en particulier dans la durée. Cette option n'est donc pas envisageable à titre délibéré ou encore moins systématique.

- L'intervalle de 21 jours (extrêmes : 19-42) a été défini par la firme pour étudier l'efficacité du schéma vaccinal à 2 doses. L'évidence disponible à ce jour ne suggère pas de risque particulier à retarder l'injection de la deuxième dose de quelques jours mais ne permet pas de recommander un délai qui dépasserait 42 jours. Rien ne prouve qu'une seconde dose administrée au-delà de 42 jours conserve l'efficacité à moyen et long termes du vaccin.
- Cette flexibilité d'administration de la 2<sup>ème</sup> dose entre 21 et 42 jours peut être envisagée au vu des circonstances actuelles spécifiques afin d'élargir la couverture vaccinale des personnes prioritaires et faire face aux fluctuations d'approvisionnements.

## Références

McMahan K et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2020 Dec 4

European medicines Agency (EMA) : [Comirnaty Assessment report](#)

Haute Autorité de Santé (HAS) :

- [Vaccination contre la Covid-19 : la HAS définit la stratégie d'utilisation du vaccin Comirnaty®](#)
- [Rattrapage vaccinal en situation de statut vaccinal incomplet, inconnu, ou incomplètement connu - En population générale et chez les migrants primo-arrivants](#)

Baden LR et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-Cov-2 Vaccine. NEJM 2020 Dec 30

Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) : [Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2e dose en contexte de pénurie](#)