

Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin à ARNm SPIKEVAX

Validée par le Collège le 5 novembre 2021

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).

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a émis régulièrement depuis fin 2020 des recommandations et avis sur la stratégie vaccinale contre la Covid-19.

Compte-tenu du contexte épidémiologique marqué par une quatrième vague de l'épidémie de Covid-19 liée à la circulation sur l'ensemble du territoire national du variant Delta, le ministère de la santé a annoncé la mise en place d'une campagne de rappel de vaccination pour certaines populations à risque à partir du 1er septembre 2021. Les populations ciblées par cette campagne sont les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale¹, et les personnes immunodéprimées (qui ont déjà reçu 3 doses et qui en recevront une quatrième).

Pour anticiper les prochaines échéances de la campagne de rappel de vaccination, le Directeur Général de la Santé a interrogé la HAS le 18 août sur l'opportunité d'étendre à d'autres populations la campagne de rappel prévue à l'automne.

Dans son avis du 23 août 2021², la HAS a recommandé l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès liés à la Covid-19 dont la liste a été définie par la HAS en mars 2021³, sous réserve de la validation par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) de la dose de rappel.

¹ Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale. Vaccination en très haute priorité des personnes à très haut risque. Liste de pathologies rares justifiant une vaccination en très haute priorité contre la COVID-19. Paris: COSV; 2021.

https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/liste_maladies_rares_cosv_fmr-2.pdf

² Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0061/AC/SEESP du 23 août 2021 du collège de la HAS relatif à la définition des populations à cibler par la campagne de rappel vaccinal chez les personnes ayant eu une primovaccination complète contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3283044/fr/avis-n-2021-0061/ac/seesp-du-23-aout-2021-du-college-de-la-has-relatif-a-la-definition-des-populations-a-cibler-par-la-campagne-de-rappel-vaccinal-chez-les-personnes-ayant-eu-une-primovaccination-complexe-contre-la-covid-19

³ 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

La HAS a recommandé, le 5 octobre 2021⁴ d'étendre l'administration d'une dose de rappel aux professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social, y compris les professionnels du transport sanitaire (quel que soit leur mode d'exercice, y compris bénévole, et quel que soit leur âge). La HAS a également recommandé de réaliser une dose de rappel chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans. Elle avait recommandé l'usage du vaccin Comirnaty dans le cadre de son extension d'indication mais ne remettait pas en cause le recours au vaccin Spikevax. Suite au signal soulevé par les pays scandinaves sur le risque de myocardite et dans l'attente de l'avis de l'EMA concernant l'extension de l'AMM de Spikevax en rappel (définition de la population cible et du dosage : dose entière ou demi-dose), la HAS a ajusté le 13 octobre, ses recommandations pour préconiser la réalisation du rappel uniquement avec le vaccin Comirnaty, seul vaccin à disposer d'une AMM dans cette indication.

Le vaccin SPIKEVAX® (100 µg) (laboratoire Moderna) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 6 janvier 2021⁵ pour « l'immunisation active pour la prévention de la COVID 19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus », avec une extension de son indication aux adolescents de 12 à 17 ans le 23 juillet 2021⁶.

La présente recommandation s'inscrit dans le cadre d'une variation de l'AMM du vaccin à ARNm SPIKEVAX® développé par le laboratoire Moderna (concernant l'administration d'une dose de rappel de 50 µg) et vise donc à préciser la place du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel en cours, au vu des données épidémiologiques, immunologiques, d'efficacité vaccinale en vie réelle et de tolérance en population générale.

Cette recommandation aborde notamment le cas de l'administration d'une dose de rappel au moins 6 mois après la dernière dose de la primovaccination, qui est à distinguer de l'administration d'une ou plusieurs doses de vaccin supplémentaires qui doivent être administrées aux personnes immunodéprimées, non ou mauvaises répondeuses à la vaccination, ainsi que cela est recommandé par le COSV et la HAS⁷ avant d'envisager d'autres thérapeutiques préventives. La démarche préventive globale de ces populations particulières sera abordée dans des recommandations ultérieures.

⁴ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place d'un rappel par le vaccin à ARNm COMIRNATY®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3290614/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-d-un-rappel-par-le-vaccin-a-arnm-comirnaty

⁵ European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.

⁶ European Medicines Agency. Spikevax dispersion for injection. COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_en.pdf

⁷ Haute Autorité de Santé. Casirivimab/imdevimab RONAPREVE. Solution à diluer pour perfusion intraveineuse ou solution pour injection sous-cutanée. Demande d'autorisation d'accès précoce pour une indication ne disposant pas d'une AMM. Avis du 3 août 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3281625/fr/ronapreve-casirivimabimdevimab-prophylaxie-post-exposition-de-l-infection-a-sars-cov-2

Décision Collège : « Par ailleurs, dans un contexte de reprise épidémique et au vu des premières données disponibles concernant l'efficacité de la 3ème dose chez les patients immunodéprimés, le Collège recommande qu'une 3ème dose de vaccin soit effectivement proposée de façon prioritaire à tous les patients immunodéprimés à haut risque et à très haut risque mentionnés ci-dessus »

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

Les nouvelles données qui étayent l'intérêt d'une injection de rappel dans la stratégie vaccinale contre la Covid :

- Les études les plus récentes confirment **une baisse au cours du temps de l'efficacité vaccinale** observée en vie réelle **contre les infections liées au variant Delta** (efficacité entre 30 et 80 %) avec toutefois une efficacité contre les formes graves qui reste à un niveau élevé (supérieur à 80-90 %) durant la période où le variant Delta est devenu prédominant, et ce quel que soit le vaccin administré. Bien que cette baisse progressive de la protection au cours des 6 mois suivant la primovaccination soit essentiellement observée chez les plus âgés, certaines études rapportent qu'elle est constatée **dans tous les groupes d'âge (à partir de 18 ans)**. Au vu des données disponibles, il est probable que cette baisse de la protection relève de **la conjonction d'une moindre efficacité des vaccins vis-à-vis du variant Delta et de la diminution progressive de l'efficacité vaccinale à distance du schéma avec 2 doses de vaccin**.
- Des **données complémentaires sur la cinétique virale du variant Delta chez des personnes primovaccinées** indiquant que, si la charge virale chez les vaccinés apparaît plus basse au pic, la différence s'estompe dans le temps, depuis la primovaccination⁸.
- Même si la **primovaccination apparaît efficace contre la transmission de l'infection par variant Delta** (mesurée en termes de taux d'infections secondaires)^{9 10}, **cette protection semble se réduire avec le temps**⁹.

⁸ Levine-Tiefenbrun M, Yelin I, Alapi H, Katz R, Herzel E, Kuint J, et al. Viral loads of Delta-variant SARS-CoV2 breakthrough infections following vaccination and booster with the BNT162b2 vaccine [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.29.21262798>

⁹ Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, et al. The impact of SARS-CoV-2 vaccination on Alpha & Delta variant transmission [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.28.21264260>

¹⁰ de Gier B, Andeweg S, Backer JA, Hahné SJ, van den Hof S, de Melker HE, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission to household contacts during dominance of Delta variant (B.1.617.2), august-september 2021, the Netherlands [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.14.21264959>

- Les résultats des études comparant l'efficacité vaccinale de la primovaccination entre les vaccins Spikevax et Comirnaty sont discordants^{11 12 13 14 15 16 17 18 19,20}. Bien que plusieurs d'entre elles aient mis en évidence une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax par rapport à Comirnaty^{11,12 13,14,17,18 19}, **il n'est pas possible de conclure formellement à ce stade à une supériorité de Spikevax par rapport à Comirnaty.**
- **Les données israéliennes d'efficacité observée en vie réelle²¹ concernant une dose de rappel du vaccin Comirnaty actualisées au 12 octobre** montrent qu'une 3ème dose est efficace pour réduire à la fois la transmission et la maladie grave chez les sujets âgés de plus de 16 ans et confirment l'efficacité chez les sujets âgés de 60 ans et plus après un suivi plus long. Une autre étude israélienne⁸ a montré que l'administration d'une dose de rappel est associée à une diminution statistiquement significative de la charge virale en comparaison à celle des personnes primovaccinées sans dose de rappel, suggérant qu'un rappel diminuerait aussi probablement la contagiosité des personnes développant une infection par le variant Delta du SARS-CoV-2.
- **Les données israéliennes de pharmacovigilance relatives aux taux de notification des myocardites après la dose de rappel** avec le vaccin Comirnaty, actualisées au 10 octobre 2021, montrant chez les hommes un taux de notification après la dose de rappel inférieur au taux après la 2ème dose dans toutes les tranches d'âge. Aucun cas n'a été rapporté après la 3ème dose chez les femmes²².

¹¹ Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination chez les personnes âgées de 75 ans et plus sur le risque de formes graves de Covid-19 en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) : actualisation jusqu'au 20 juillet 2021. Saint-Denis: Epi-Phare; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_reduction-des-risques_75ans-et-plus.pdf

¹² Groupement d'intérêt scientifique Epi-Phare, Caisse nationale d'assurance maladie, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Estimation de l'impact de la vaccination sur le risque de formes graves de Covid-19 chez les personnes de 50 à 74 ans en France à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). Saint-Denis: Epi-Phare; 2021. https://www.epi-phare.fr/app/uploads/2021/10/epi-phare_rapport_vaccination_covid_reduction_risques_50_74ans.pdf

¹³ Rosenberg ES, Dorabawila V, Easton D, Bauer UE, Kumar J, Hoen R, et al. COVID-19 vaccine effectiveness by product and timing in New York State [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.08.21264595>

¹⁴ Andrews N, Tessier E, Stowe J, Gower C, Kirsebom F, Simmons R, et al. Vaccine effectiveness and duration of protection of Comirnaty, Vaxzevria and Spikevax against mild and severe COVID-19 in the UK [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.15.21263583>

¹⁵ Bajema KL, Dahl RM, Prill MM, Meites E, Rodriguez-Barradas MC, Marconi VC, et al. Effectiveness of COVID-19 mRNA Vaccines against COVID-19-associated hospitalization - five Veterans Affairs Medical Centers, United States, february 1-august 6, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(37):1294-9. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e3>

¹⁶ de Gier B, Kooijman M, Kemmeren J, de Keizer N, Dongelmans D, van Iersel SC, et al. COVID-19 vaccine effectiveness against hospitalizations and ICU admissions in the Netherlands, april- august 2021 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.09.15.21263613>

¹⁷ Puranik A, Lenehan PJ, Silvert E, Niesen MJ, Corchado-Garcia J, O'Horo JC, et al. Comparison of two highly-effective mRNA vaccines for COVID-19 during periods of Alpha and Delta variant prevalence [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.06.21261707>

¹⁸ Grannis SJ, Rowley EA, Ong TC, Stenehjem E, Klein NP, DeSilva MB, et al. Interim estimates of COVID-19 Vaccine effectiveness against COVID-19-associated emergency department or urgent care clinic encounters and hospitalizations among adults during SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant predominance - nine states, june-august 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(37):1291-3. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7037e2>

¹⁹ Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the Delta (B.1.617.2) variant in Qatar [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.08.11.21261885>

²⁰ Nanduri S, Pillishvili T, Derado G, Soe MM, Dollard P, Wu H, et al. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among nursing home residents before and during widespread circulation of the SARS-CoV-2 B.1.617.2 (Delta) Variant - National Healthcare Safety Network, march 1-august 1, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2021;70(34):1163-6. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7034e3>

²¹ Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Alroy-Preis S, et al. Protection across age groups of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 [preprint]. medRxiv 2021. <http://dx.doi.org/10.1101/2021.10.07.21264626>

²² Ministry of Health. Booster protection across ages - data from Israel. Jerusalem: MoH; 2021. <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/vaccines-and-related-biological-products-advisory-committee-october-14-15-2021-meeting-announcement#event-information>

Considérations sur la place spécifique du vaccin Spikevax dans la campagne de rappel, au regard de la demande du laboratoire Moderna.

- L'EMA a délivré une **variation à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle** quant à « l'administration d'une dose de rappel (3ème dose à 50 µg) de Spikevax, injectée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la seconde dose, chez les personnes âgées de 18 ans et plus »²³. L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats. Il est à noter que ce vaccin avait obtenu pour la primovaccination une AMM conditionnelle pour le dosage de 100 µg.
- **Les données d'immunobridging**²⁴ fournies par le laboratoire qui comparent la réponse immunitaire observée 1 mois après l'administration d'un rappel (à 6 mois de la primovaccination) **par le vaccin Spikevax à 50 µg** chez des sujets de plus de 18 ans issus de l'étude P201 partie A (étude de phase 2 ayant évalué l'efficacité vaccinale de Spikevax en primovaccination), à la réponse observée chez les primo-vaccinés issus de l'essai de phase 3 P301, 1 mois après l'administration de la seconde dose. L'analyse des données du laboratoire a reposé uniquement sur ces données, aucune donnée clinique n'étant disponible sur l'efficacité de la dose de rappel sur les formes graves/sur la mortalité, ni sur l'infection ou la transmission virale.

Les résultats montrent que :

- La **réponse humorale mesurée par le rapport des MGT du groupe « dose de rappel »** (P201 B) par rapport au groupe « contrôle » (P301) était de 1,7 et donc **non-inférieure après une dose de rappel. La dose de rappel augmentait les titres d'anticorps neutralisants quel que soit le dosage administré à la primovaccination (50 ou 100 µg).**
- Concernant **la différence entre les 2 groupes des pourcentages de sujets ayant eu une séroconversion** (définie comme une augmentation d'au moins un facteur 4 des titres en anticorps neutralisants par rapport à la *baseline*), **la non-infériorité de la dose de rappel** par rapport au groupe contrôle **n'a pas été satisfaite**. Le pourcentage de sujets ayant eu une séroconversion était de 90,1 % (IC à 95 % [86,1-93,3]) dans le groupe « dose de rappel » et de 98,4 % (IC à 95 % [97,4-99,1]) dans le groupe « contrôle ». Une analyse post-hoc a montré que les participants ayant des titres en anticorps neutralisants plus faibles avant la dose de rappel avaient une probabilité plus grande d'obtenir une augmentation des titres d'anticorps neutralisants par un facteur 4 comparativement aux sujets ayant des titres plus élevés avant la dose de rappel. Le laboratoire indique que l'augmentation du niveau des titres d'anticorps neutralisants après la dose de rappel peut être influencée par leur niveau à la *baseline*.
- Les données complémentaires fournies par le laboratoire comparant la **réponse immunitaire dirigée contre le variant Delta à celle contre la souche historique**, ont montré une MGT en anticorps neutralisants plus faible mais dont **l'augmentation entre J1 et J29 était comparable**, quel que soit l'âge des sujets (tranche 18-64 ou ≥ 65 ans).

Cependant, il est à noter que plusieurs limites dans la méthodologie de cette étude ont été identifiées, notamment :

- Le choix du groupe « contrôle » issu d'une autre étude (P301) non comparable à la population de l'étude P201 partie B pour la répartition de variables, telles que le sexe, l'âge, l'ethnicité et l'IMC. De plus, aucun ajustement ni appariement n'a été réalisé sur ces variables.

²³ European Medicines Agency. Spikevax: EMA recommendation on booster, 25 october 2021 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/news/spikevax-ema-recommendation-booster>

²⁴ Les études d'*immunobridging* sont conçues pour démontrer une immunogénicité équivalente, c'est-à-dire exclure une différence cliniquement significative de la réponse immunitaire entre la population chez laquelle l'efficacité a été démontrée et la population à laquelle ces résultats d'efficacité sont extrapolés.

- Les motivations du choix du dosage pour le rappel (50 µg), qui n'apparaissent pas suffisamment étayées.
 - L'absence d'une comparaison avec un groupe « contrôle » pour la réponse humorale dirigée contre le variant Delta.
- **Les données complémentaires d'immunogénicité de l'étude de phase 1/2 DMID 21-0012 évaluant différents schémas hétérologues pour le rappel.** Ces données montrent qu'un rappel à 100 µg (administré à 12-20 semaines après la primovaccination) induit une augmentation de la MGT en anticorps neutralisants, mesurés à 15 jours de la dose de rappel, quel que soit le vaccin administré en primovaccination, Spikevax, Comirnaty ou Janssen. Le taux était lié à la MGT en pré-rappel (plus élevée dans le groupe Spikevax que dans les groupes Janssen ou Comirnaty). **Ces résultats sont à interpréter avec prudence du fait des faibles effectifs pour lesquels ces analyses ont été menées.** Il faut noter que le laboratoire n'a pas fourni le rationnel du choix du dosage, qui ne correspond pas à celui pour lequel la variation de l'AMM a été octroyée. Par ailleurs, l'essai clinique dont les résultats ont été présentés prévoit d'autres schémas hétérologues, dont un avec un dosage à 50 µg (données non fournies par le laboratoire)²⁵.
- **Les données de tolérance obtenues dans l'étude P201 B qui a porté sur 344 sujets ayant reçu une dose de rappel de Spikevax à 50 µg et l'étude DMID 21-0012 sur 154 sujets ayant reçu une dose de rappel à 100 µg** (plusieurs schémas hétérologues). Ces données montrent un profil de tolérance du vaccin Spikevax globalement satisfaisant, généralement similaire à celui observé après l'administration de la 2^{ème} dose :
- Les participants ayant reçu une dose de rappel de Spikevax ont signalé moins de manifestations locales que les participants aux essais cliniques P201 A et P301 (primovaccination) pour toutes les manifestations locales sollicitées autres que la lymphadénopathie.
 - Les cas de fièvre et de nausées ou de vomissements ont été moins fréquemment signalés après la dose de rappel qu'après la deuxième dose.
 - Pour l'essai clinique évaluant la tolérance de la dose de rappel selon un schéma hétérologue, les participants précédemment vaccinés avec une dose du vaccin AD26.COVS.2 (vaccin de Janssen) ont généralement signalé moins de manifestations locales et d'événements indésirables que ceux ayant bénéficié d'un schéma homologue.

Cependant, il est important de souligner que les deux essais cliniques ont été menés sur un petit nombre de participants, ce qui ne permet pas de mettre en évidence des événements indésirables rares.

- **Les données françaises de pharmacovigilance à date**²⁶ relatives à la primovaccination par Spikevax (100 µg) en post-utilisation, montrent différents signaux potentiels ou événements déjà sous surveillance et 3 signaux confirmés, pour l'hypertension artérielle, les réactions retardées (réactions locales douloureuses, érythémateuses, prurigineuses au site d'injection) et **les myocardites/péricardites. Ces dernières sont survenues principalement chez des adolescents et de jeunes adultes**, plus souvent chez les hommes que chez les femmes, plus souvent après la 2^{ème} dose du vaccin Spikevax, et généralement dans les 7 jours après la vaccination toute dose confondue. Les résultats d'une analyse comparative des cas de myocardites survenus après les vaccins

²⁵ Atmar RL, Lyke KE, Deming ME, Jackson LA, Branche AR, El Sahly HM, et al. Heterologous SARS-CoV-2 booster vaccinations: preliminary report [preprint]. medRxiv 2021. <https://dx.doi.org/10.1101/2021.10.10.21264827>

²⁶ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Suivi des cas d'effets indésirables des vaccins COVID-19. Données du 01/10/2021 au 14/10/2021. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/22/20211021-vaccins-co-vid-19-fiche-de-synthese-vf.pdf>

Spikevax ou Comirnaty²⁷ suggèrent que, dans une population de moins de 30 ans, **Spikevax pourrait être associé à une fréquence plus élevée de myocardites, en particulier chez les hommes et après la deuxième injection.** Sur les données analysées, les délais de survenue sont plus courts pour Spikevax que pour Comirnaty. A ce jour, il n'y a pas d'hypothèse validée pouvant expliquer cette différence ; la seule hypothèse évoquée serait la concentration plus élevée d'ARNm dans Spikevax sans que l'on puisse la retenir avec certitude.

- **Les données françaises de pharmacovigilance sur la troisième dose** (D3 ou rappel) à 100 µg, ne montrent pas de signal particulier, le recul est toutefois très limité avec 41 924 troisièmes doses (dose 3/dose de rappel) administrées à la date du 30 septembre 2021²⁷.
- **Les résultats de l'étude de pharmaco-épidémiologie** (étude mise en œuvre par le GIS EPI-PHARE)²⁸, réalisée à partir des données du système national des données de santé (SNDS) qui montrent que la vaccination contre la Covid-19 par les vaccins à ARN messager (Spikevax (100 µg) et Comirnaty) augmente globalement le risque de myocardite et péricardite dans les 7 jours suivant la vaccination chez les personnes âgées de 12 à 50 ans. L'association de risque de myocardite apparaît plus marquée chez les hommes de moins de 30 ans en particulier au décours de la deuxième dose de Spikevax²⁹. L'excès de risque après la seconde dose est moindre avec le vaccin Comirnaty (27 cas pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans) comparativement au vaccin Spikevax (100 µg) (132 pour un million de doses chez les hommes de 12-29 ans). L'évolution clinique des cas de myocardite et de péricardite apparaît généralement favorable avec une durée de séjour de l'ordre de 2 à 4 jours en moyenne, aucun décès n'a été rapporté chez les personnes vaccinées hospitalisées pour une myocardite ou une péricardite.
- **Les données de pharmacovigilance américaines issues du Vaccine Safety Datalink (VSD) actualisées au 9 octobre³⁰ montrent chez les sujets âgés de 18 à 39 ans, aussi bien pour Spikevax que pour Comirnaty, un risque accru de myocardites/péricardites dans les 7 jours après la 2ème dose et un RRa de myocardites par Spikevax pour la population âgée de 18 à 39 ans significativement plus élevé par rapport au même risque par Comirnaty dans les deux intervalles considérés (7 et 21 jours), après la 2ème dose ou toute dose confondue, en incluant ou pas les cas de péricardite dans l'analyse.** Dans les 7 jours après la 2ème dose par Spikevax le RRa de myocardites (péricardites exclues) était de **2,24 (IC à 95% [1,00-5,22]) par rapport au risque par Comirnaty.** Avec Spikevax un excès de 9,7 cas de myocardites dans les 7 jours par million de 2èmes doses était observé dans la même période par rapport à Comirnaty. Il n'y avait pas de différence clinique claire entre les myocardites associées à l'un ou l'autre vaccin dans cette tranche d'âge : la durée de l'hospitalisation n'était pas supérieure à 1 journée dans la majorité des cas et aucun cas n'a été admis en soins intensifs.

²⁷ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Enquête de pharmacovigilance du vaccin COVID-19 VACCINE MODERNA. Rapport d'expertise mensuel situations spécifiques n°1. CRPV de Lille, CRPV de Besançon. Saint-Denis: ANSM; 2021. <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/10/29/20211021-covid-19-vaccins-moderna-focus-1.pdf>

²⁸ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France ; Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS) <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

²⁹ Dans les 7 jours suivant la vaccination : Spikevax, 2^{ème} dose : Odds -Ratio (OR) 79,8 ; intervalle de confiance à 95% [29,8-213,4] , Comirnaty 2^{ème} dose Odds -Ratio (OR) 10,9 ; intervalle de confiance à 95% [7,6-15,8]

³⁰ Kaiser Permanente Vaccine Study Center, Klein N. Myocarditis analyses in the Vaccine Safety Datalink: rapid cycle analyses and "head-to-head" product comparisons [En ligne] 2021. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-10-20-21/08-COVID-Klein-508.pdf>

Recommandations relatives à la stratégie de rappel contre le SARS-CoV-2 – place du vaccin Spikevax

Pour rappel, le ministère avait annoncé le lancement d'une campagne de rappel à partir du 1er septembre pour les résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée (USLD), les personnes de plus de 80 ans vivant à leur domicile, les personnes qui présentent un très haut risque de forme grave selon la liste établie par le Conseil d'orientation de la stratégie vaccinale, et les personnes immunodéprimées.

Dans son avis du 23 août 2021², **la HAS a recommandé l'administration d'une dose de rappel pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour toutes les personnes présentant des comorbidités augmentant le risque de formes graves et de décès.** Dans le cadre de l'obtention de l'extension d'indication du vaccin Comirnaty⁴, **la HAS a recommandé d'étendre l'administration d'un rappel aux professionnels du secteur de la santé, du secteur médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire) ainsi que chez les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*) uniquement chez les adultes âgés de plus de 18 ans.**

La HAS avait par ailleurs considéré que compte tenu de la situation sanitaire et des données encore limitées sur les conséquences d'un déclin de l'efficacité au cours du temps chez les jeunes adultes et sur l'effet d'un rappel sur la transmission, il n'y avait pas lieu pour le moment de modifier les recommandations de la HAS quant à la pertinence d'un rappel en population générale, même s'il est possible que celui-ci soit nécessaire ultérieurement.

Pour rappel, la HAS a également recommandé de **respecter un délai minimal de 6 mois entre la primovaccination complète et l'administration d'une dose de rappel qui doit se faire par un vaccin à ARNm, quel que soit les vaccins administrés en primovaccination.**

L'ensemble des données cliniques et observées en vie réelle à date montrent qu'une injection de rappel du vaccin Spikevax à la dose de 50 µg effectuée 6 mois après la primovaccination induit une réponse immunitaire satisfaisante chez des personnes âgées de 18 ans et plus. Bien que le recul soit limité, les études réalisées, indiquent que cette troisième dose est globalement bien tolérée.

Si les données israéliennes recueillies en vie réelle pour la dose de rappel du vaccin Comirnaty semblent rassurantes, il convient toutefois de souligner que les analyses qui viennent d'être menées par l'ANSM et l'Assurance maladie dans le cadre de l'étude Epi-PHARE³¹ à partir des données du SNDS, ont récemment confirmé l'existence d'un risque de myocardite (et de péricardite) dans les 7 jours suivant la vaccination avec les vaccins à ARNm en France chez des personnes âgées de 12 à 50 ans et en particulier chez les personnes de moins de 30 ans. Ces données montrent que l'excès de cas pour un million de doses apparaît environ 5 fois moindre pour le vaccin Comirnaty comparativement au vaccin Spikevax³² (100 µg) chez les 12-29 ans (tranche d'âge pour laquelle l'excès de cas par million est le plus élevé). Ces résultats sont concordants avec ceux issus des données américaines.

³¹ Association entre les vaccins COVID-19 à ARN messager et la survenue de myocardite et péricardite chez les personnes de 12 à 50 ans en France. Etude à partir des données du Système National des Données de Santé (SNDS). <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/>

³² L'OR _{2eme dose} était ainsi de 79,8 [29,8-213,4] avec le vaccin Spikevax versus 10,9 [7,6-15,8] pour le vaccin Comirnaty pour la tranche d'âge de 12-29 ans dans l'étude réalisée par Epi-Phare.

En revanche, plusieurs études conduites en conditions réelles d'utilisation^{11,12,13 14} tendent à montrer une efficacité vaccinale supérieure pour Spikevax (100 µg) par rapport à Comirnaty, confortant l'intérêt de ce vaccin chez les patients à risque de forme grave de Covid-19.

Ainsi, les deux vaccins ARNm présentent-ils une très bonne efficacité et des risques rares et résolutifs, mais avec une fréquence plus faible des risques pour le vaccin Comirnaty, et une efficacité un peu meilleure pour le vaccin Spikevax (100 µg).

C'est pourquoi, dans l'attente de données complémentaires sur le risque de myocardites et des conclusions du PRAC attendues dans les prochaines semaines et compte tenu de l'insuffisance de recul sur le risque de myocardites avec le vaccin Spikevax utilisé en demi-dose pour le rappel (50 µg) en raison des effectifs limités inclus dans les essais, la HAS recommande, pour la population âgée de moins de 30 ans et dès lors qu'il est disponible, le recours au vaccin Comirnaty qu'il s'agisse du schéma de primovaccination ou du rappel.

A l'inverse, la HAS recommande que le vaccin Spikevax, dont l'efficacité vaccinale paraît un peu meilleure, puisse être utilisé en primovaccination (en dose complète de 100 µg) et pour l'administration d'une dose de rappel en demi-dose (50 µg) chez les sujets âgés de 30 ans et plus, en particulier chez les personnes à risque de forme grave de Covid-19 conformément à la stratégie vaccinale recommandée (en primovaccination et pour le rappel vaccinal³³).

Ainsi que cela a été rappelé en début de ce document, la HAS précisera ultérieurement la démarche préventive globale des populations sévèrement immunodéprimées à très haut risque de forme sévère de COVID-19³⁴ pour lesquelles, a déjà été recommandée l'administration d'une troisième dose plus précocement⁷ voire d'une quatrième dose pour les non-répondeurs aux précédentes injections, cette dose devant être distinguée d'une dose de rappel à 6 mois. En particulier, la pertinence d'une recommandation préférentielle d'un des deux vaccins à ARNm actuellement disponibles pour les moins de 30 ans dans cette population particulière sera prochainement évaluée.

La HAS rappelle l'importance de la vaccination contre la grippe saisonnière (particulièrement au vu des premières données épidémiologiques disponibles sur la circulation des virus grippaux) et du rappel contre la Covid-19 afin **de maintenir un niveau élevé de protection pendant la période hivernale des populations vulnérables** (personnes de 65 ans et plus, et personnes présentant des comorbidités) **et des professionnels du secteur de la santé et du secteur médico-social**, surexposés et en contact régulier des plus vulnérables.

La HAS considère que, bien que le laboratoire ait fourni des données sur des schéma hétérologues avec Spikevax administré uniquement au dosage de 100 µg et que ces analyses portent sur des faibles

³³ Pour mémoire, la stratégie de vaccination pour le rappel cible les personnes à risque de décès et de formes graves de Covid-19, les professionnels du secteur de la santé et du médico-social (y compris à l'ensemble des professionnels du transport sanitaire), ainsi que les personnes de l'entourage des immunodéprimés (stratégie de *cocooning*)

³⁴ Cf définition de l'ANRS-Maladies Infectieuses Emergentes :

- Receveurs de greffes d'organes solides
- Receveurs d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques
- Hémopathies lymphoïdes : leucémies lymphoïdes chroniques traitées ou non, lymphomes non hodgkiniens et myélomes sous traitement, y compris les patients receveurs de thérapie cellulaire génique de type CAR-T cell (Chimeric antigen receptor T cell) ou d'anticorps thérapeutiques bi-phénotypiques
- Patients recevant un traitement par anticorps anti-CD20 ou inhibiteurs de BTK (Bruton Tyrosine Kinase) ou azathioprine, cyclophosphamide et mycophenolate mofetil
- Sujets porteurs d'un déficit immunitaire primitif

effectifs, **Spikevax peut être utilisé en rappel avec la dose de 50 µg chez des sujets, âgés de 30 ans ou plus (cf supra), primo-vaccinés avec d'autres vaccins.**

La HAS rappelle par ailleurs que des études évaluant différentes stratégies de rappel en population générale avec des schéma hétérologues, y compris avec d'autres plateformes vaccinales que les ARNm ou les vecteurs viraux, sont en cours et viendront apporter de nouvelles données prochainement.

Enfin, la HAS réaffirme que la priorité est de tout mettre en œuvre pour augmenter la primovaccination de la population, en particulier dans la classe d'âge des 80 ans et plus, chez qui la couverture vaccinale complète est encore insuffisante (84,6 % au 26/10/2021) malgré leur grande vulnérabilité face à la maladie. Il est important de rappeler qu'à ce stade, l'objectif de la vaccination reste de protéger contre les formes graves et d'éviter une surcharge du système hospitalier.

La HAS rappelle à nouveau, au-delà des considérations éthiques³⁵, l'intérêt épidémiologique à utiliser la vaccination pour contrôler l'épidémie au niveau européen et au niveau mondial, y compris pour l'épidémiologie en France.

La HAS rappelle par ailleurs, l'existence de la liste de contre-indications mentionnées à l'annexe 2 du décret n°2021-1059 du 7 août 2021³⁶ prescrivant les mesures générales nécessaires à la gestion de la sortie de crise sanitaire.

La HAS souligne à nouveau qu'il est également indispensable de maintenir un haut niveau d'adhésion aux mesures barrières, y compris chez les personnes ayant reçu un schéma avec 2 doses de vaccin, une baisse d'efficacité étant observée vis-à-vis du variant Delta, en particulier contre l'infection et la transmission.

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que les études en cours devront être poursuivies afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée de tous nouveaux résultats, notamment ceux des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS souhaiterait également disposer d'informations complémentaires sur l'acceptabilité de la vaccination, en particulier sur les motifs des refus de vaccination chez les professionnels du secteur de la santé et du médico-social.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation sur un plus long terme ainsi que des données épidémiologiques et de pharmacovigilance.