

Avis n° 2021.0030/AC/SEESP du 29 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la possibilité de réaliser un schéma vaccinal avec deux vaccins à ARNm de spécialités différentes dans des situations exceptionnelles

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 29 avril 2021,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu le règlement intérieur de la commission technique des vaccinations et notamment son article IV.3 ;

Vu la décision n° 2021.0023/DC/SEESP du 22 janvier 2021 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de la modification du schéma vaccinal contre le SARS-CoV-2 dans le contexte épidémique nouveau ;

Vu l'avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19 ;

Vu le rapport intitulé « Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2 - Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux » du 25 novembre 2020 ;

Vu la saisine du Directeur Général de la Santé du 20/04/2021 ;

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

La situation épidémiologique demeure tendue en France et la couverture vaccinale est encore insuffisante

La situation épidémiologique est toujours tendue en France, ainsi que l'indique le point épidémiologique du 22 avril 2021 de Santé publique France¹. En semaine 15, les indicateurs épidémiologiques étaient à un niveau toujours élevé, mais avec une tendance à la diminution et la tension hospitalière persiste. Ainsi, 226 512 nouveaux cas ont été confirmés, au niveau national, soit près de 32 400 cas en moyenne chaque jour.

Si le taux hebdomadaire de nouvelles hospitalisations a légèrement diminué en semaine 15 (ci-après « S15 »), le nombre de patients COVID-19 hospitalisés s'est maintenu à un niveau élevé, avec plus de 31 000 personnes hospitalisées au 20 avril 2021. Le taux d'admissions en services de soins critiques était en légère diminution en S15 et le nombre de personnes hospitalisées dans ces services atteignait 6 000 patients le 20 avril. Le nombre de décès liés à la COVID-19 (survenus à l'hôpital et en ESMS) était en toujours en augmentation en S14 (+4%).

L'analyse des résultats de criblage des tests RT-PCR positifs montre une prédominance des variants 20I/501Y.V1 qui représentent 82,3% des tests criblés et une stabilité des variants 20H/501Y.V2 ou 20J/501Y.V3 avec 4,2% des tests criblés.

Au 20 avril 2021, 13 018 378 personnes avaient reçu au moins une dose de vaccin contre la COVID-19 et 4 850 310 personnes avaient reçu deux doses soit, respectivement, 19,4% et 7,2% de la population en France.

¹ <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-22-avril-2021>

Rappels concernant les données cliniques relatives aux deux vaccins à ARNm actuellement disponibles

A ce jour, deux vaccins utilisant une plateforme à ARNm ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle et sont disponibles en France : le vaccin Comirnaty, développé par BioNTech/Pfizer^{2 3} et le vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified), développé par Moderna^{4 5}.

Ces deux vaccins sont constitués d'un ARN messager encapsulé dans une nanoparticule lipidique codant pour la protéine Spike dans sa configuration pré-fusionnelle. Pour ces deux vaccins, la souche utilisée est la souche Wuhan.

Ces vaccins sont indiqués pour l'immunisation active et pour la prévention de la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 16 ans et plus concernant le vaccin Comirnaty et chez les personnes âgées de 18 ans et plus s'agissant du vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Le schéma de vaccination prévu dans l'autorisation de mise sur le marché est de 21 jours pour le vaccin Comirnaty et de 28 jours pour le vaccin contre la COVID-19 de Moderna.

En l'absence de données sur l'interchangeabilité de ces deux vaccins, les résumés des caractéristiques de ces vaccins indiquent que le schéma de vaccination doit être réalisé avec le même vaccin.

Sur la base des résultats des essais cliniques menés avec chacun de ces vaccins, montrant une tendance comparable en matière d'efficacité vaccinale⁶⁷ et de tolérance, la HAS a considéré qu'il n'y avait pas de raison de privilégier un vaccin plutôt que l'autre dans la stratégie vaccinale, en dehors de l'âge des personnes à vacciner⁸. Ces deux vaccins occupent donc la même place dans la stratégie de vaccination contre la COVID-19.

Rappel des récentes recommandations de la HAS concernant l'espacement des doses des vaccins à ARNm et la stratégie de vaccination de type *prime boost hétérologue*

1. Dans le contexte d'une circulation très active du SARS-CoV-2 et de l'émergence de variants plus contagieux, la HAS a recommandé en janvier 2021, afin d'accélérer la campagne de vaccination, d'administrer la seconde dose de vaccin à ARNm 42 jours⁹ après la première dose quel que soit le vaccin. La HAS avait néanmoins rappelé que l'administration d'une seconde dose pour les deux vaccins à ARNm actuellement disponibles restait indispensable pour une protection au long cours.
2. La HAS a recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm actuellement disponibles (COMIRNATY ou vaccin Covid-19 Moderna) pour l'administration de la deuxième dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) avec un intervalle de 12 semaines entre les doses¹⁰ avec l'accord de ces personnes.

²https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf

³https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2

⁴https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf

⁵https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie

⁶Pour le vaccin Comirnaty : efficacité de 95,0 % [IC95%=(90,3-97,6)] sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatique, virologiquement confirmés, à compter du 7ème jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 16 ans et plus (⁶https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2)

⁷ Pour le vaccin COVID-19 de Moderna : efficacité de 94,1 % [IC95% = (89,3- 96,8)]² sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14ème jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie)

⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_la_covid-19_place_du_vaccin_moderna_covid-19_mrna_nucleoside_modifie_2021-02-26_17-55-48_757.pdf

⁹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-01/modification_du_schema_vaccinal_contre_le_sarscov-2_dans_le_nouveau_contexte_epidemieque-synthese.pdf

¹⁰ Avis n° 2021.0027/AC/SEESP du 8 avril 2021 du collège de la Haute Autorité de santé concernant le type de vaccin à utiliser pour la seconde dose chez les personnes de moins de 55 ans ayant reçu une première dose du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) contre la covid-19 ;

La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- l'avis de la HAS du 19 mars 2021 ¹¹ recommandant l'utilisation du vaccin AstraZeneca (nouvellement appelé VAXZEVRIA) uniquement chez les personnes âgées de 55 ans et plus et faisant état de la difficulté à proposer une seconde dose de ce vaccin à des personnes appartenant à une tranche d'âge où ce vaccin n'est plus recommandé,
- les conclusions du PRAC relatives au vaccin VAXZEVRIA, rendues publiques le 7 avril 2021, indiquant l'existence d'effets indésirables, à type de thromboses inhabituelles dans leur localisations et concomitantes le plus souvent à une thrombocytopénie,
- l'impossibilité actuelle d'exclure un effet de classe (vecteur adénoviral),
- le caractère protecteur insuffisant dans la durée d'une seule injection du vaccin VAXZEVRIA, selon les données disponibles à ce jour ;
- l'existence d'un rationnel scientifique et de données chez l'animal de stratégies de vaccination de type prime boost hétérologues combinant un vaccin ARNm et un vecteur adénoviral.

La HAS a également recommandé¹² de mettre en place très rapidement une étude de cohorte de personnes vaccinées par le vaccin VAXZEVRIA puis par un vaccin à ARNm pour évaluer la réponse immunitaire conférée par le schéma de vaccination mixte recommandé ainsi qu'un suivi spécifique de pharmacovigilance.

Recommandation de la HAS concernant la possibilité de réaliser un schéma vaccinal avec deux vaccins à ARNm de spécialités différentes dans des situations exceptionnelles

Conformément à sa démarche et à ses principes, la HAS considère que l'intérêt des personnes doit être pris en compte, avant toute autre considération, dans le contexte de la stratégie vaccinale contre la COVID-19.

Aussi, en l'absence de donnée sur l'interchangeabilité¹³ des deux vaccins à ARNm et en l'absence d'intérêt spécifique pour la personne dans un contexte particulier (tel que cela a pu être le cas avant d'envisager la stratégie de type *prime boost hétérologue* combinant le vaccin VAXZEVRIA et un vaccin à ARNm), la HAS recommande de réaliser le schéma vaccinal complet avec le même vaccin à ARNm pour la première et la seconde dose, conformément à l'autorisation de mise sur le marché de ces vaccins.

Considérant toutefois :

- le contexte épidémiologique de circulation très active du SARS-CoV-2, notamment du variant britannique et la persistance d'une forte tension sur le système de santé
- la nécessité d'obtenir une protection optimale, en respectant le schéma de vaccination recommandé à 2 doses, tout particulièrement chez les personnes à risque de formes sévères de Covid-19 qui ont été vaccinées en priorité
- la parenté des deux vaccins à ARNm actuellement disponibles qui délivrent le même antigène,

la HAS estime que dans de rares situations (liées par exemple à une forte tension d'approvisionnement pour l'un ou l'autre des vaccins à ARNm) où la complétude du schéma vaccinal ne pourrait *in fine* être garantie avec le même vaccin à ARNm aux dates et lieux prévus pour la seconde dose, il est dans l'intérêt de la personne de ne pas

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf

¹¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3244283/fr/avis-n-2021-0018/ac/seesp-du-19-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-la-place-du-vaccin-astrazeneca-dans-la-strategie-vaccinale-suite-a-l-avis-de-l-agence-europeenne-des-medicaments-concernant-des-evenements-indesirables-survenus-dans-plusieurs-pays-europeens-chez-des-personnes-vaccinees

¹² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-04/avis_n2021.0027_ac_seesp_8_avril_2021_college_has_concernant_le_type_de_vaccin_a_utiliser_pour_la_seconde_dose_chez_les_pers.pdf

¹³ L'Angleterre a introduit cette possibilité dans l'ouvrage de référence pour les professionnels de santé » Public Health England. Green Book. Chapter 14a: Covid-19—SARS-CoV-2. Dec 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/948757/Greenbook_chapter_14a_v4.pdf

reporter cette seconde injection au-delà des 42 jours recommandés mais de recourir à un vaccin à ARNm de spécialité différente de celle qui a été administrée pour la première injection. La HAS recommande donc que dans ce cas, et dans ce cas uniquement, une seconde dose d'un vaccin à ARNm différent de celui initialement administré en première dose puisse être administrée à la personne préalablement informée.

La HAS recommande d'assurer une traçabilité précise des personnes qui auront été vaccinées selon ce schéma et soutient la mise en place d'une étude de cohorte pour évaluer la réponse immunitaire conférée par ce schéma de vaccination avec deux vaccins à ARNm de spécialités différentes, ainsi qu'un suivi spécifique de la pharmacovigilance.

Cet avis sera réexaminé à la lumière des données qui seront disponibles sur la vaccination hétérologue¹⁴. La HAS recommande à cet effet la mise en place rapide d'une étude clinique sur le sujet.

Fait le 29 avril 2021.

Pour le collège :
La présidente,
P^r Dominique LE GULUDEC
Signé

¹⁴ Notamment les résultats de l'étude Com-Cov menée au Royaume -Uni