

## Avis de l'ANSM concernant l'espacement à 4 mois voire moins entre le schéma vaccinal initial contre le Covid-19 et la dose de rappel

24 décembre 2021

### Avis

Les données des études présentées ci-après montrent une réponse anamnestic (humorale et cellulaire) robuste en tenant compte des 2 limitations importantes que sont l'absence de données pour le variant Omicron et l'utilisation d'une dose de rappel Spikevax à 100µg (et non 50 µg).

Néanmoins, bien qu'une réponse anamnestic ait été induite après une dose de rappel à 3 mois, on ne dispose pas actuellement de données permettant de montrer que la maturation du système immunitaire est similaire après une dose de rappel à 3 mois et à 6 mois, ni de données permettant de savoir si les taux d'anticorps générés et l'efficacité vaccinale après un rappel à 3 mois sont comparables après un rappel à 6 mois. Des études permettant de comparer les titres d'anticorps neutralisants après un rappel à 3 mois ou à 6 mois permettraient de répondre à ces questions. Quant aux données de pharmacovigilance, elles sont limitées aux profils de réactogénicité qui ne semblent pas être modifiés par un rappel plus précoce.

**Compte tenu de la situation épidémique actuelle avec une circulation très active des variants Delta et Omicron, une accélération de la campagne de rappel avec un espacement à partir de 3 mois de la dose de rappel après un schéma complet de primovaccination est envisageable en tenant compte des incertitudes sur la réponse immune et la durée de la protection. Il est à noter qu'un suivi de l'ensemble des données disponibles tant sur le plan de l'efficacité que de la sécurité est réalisé.**

L'analyse de l'ANSM repose sur les données limitées à date issues d'études cliniques et d'efficacité en population qui seront complétées dans les mois à venir. Seules les données relatives aux schémas homologues et hétérologues utilisant les vaccins ARNm sont décrites ci-dessous.

### **Etudes d'immunogénicité et de sécurité**

Deux études d'immunogénicité et de sécurité ont permis d'évaluer la réponse immunitaire d'une dose de rappel avec un vaccin ARNm autorisé et administrée au moins 3 mois après la primovaccination dans le cadre d'un schéma homologue ou hétérologue. Ces 2 études sont brièvement décrites ci-dessous :

- **L'essai clinique** nord-américain (DMID 21-0012, NCT04889209) de phase 1/2 contrôlé en ouvert, sponsorisé par le NIH, a permis d'étudier la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel avec le vaccin Pfizer 30µg (BNT), Moderna 100µg (Mod) ou le vaccin Janssen au moins 12 semaines après une primo-vaccination (22 semaines en moyenne pour un rappel avec BNT et 16 semaines en moyenne pour un rappel avec Mod) chez 458 adultes âgés de 18 ans et plus et sans

antécédents d'infection par le SARS-CoV-2. Les participants ont été randomisés dans 9 groupes, composés chacun d'une cinquantaine d'individus (données publiées par *Atmar et al. rapport préliminaire déposé le 15 octobre 2021 sur medRxiv*)<sup>1</sup>.

Les critères principaux de jugement étaient la tolérance, la réactogénicité et la réponse humorale à J1 (pré-vaccination), J15 et J29 après la dose de rappel (résultats non encore disponibles à J29 post-dose de rappel). L'immunogénicité a été évaluée en utilisant un psVNA basé sur un lentivirus exprimant la protéine Spike du SARS-CoV-2 incluant la mutation D614G.

La vaccination par un schéma homologue (BNT-BNT/BNT ou Mod-Mod/Mod) ou un schéma hétérologue (BNT-BNT/Mod ou Mod-Mod/BNT) avec un vaccin ARNm a induit une réponse anamnestic avec des niveaux élevés d'anticorps liants et neutralisants. La moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps liants (4-plex ECLIA, MSD) et neutralisants (international units ID50/mL) 15 jours après l'administration de la dose de rappel était plus importante après une dose de rappel hétérologue (e.g MGT des anticorps liants à 61 55,0 BAU/mL avec BNT-BNT/Mod et à 5 195,6 BAU/mL avec Mod-Mod/BNT) par rapport à une dose de rappel homologue (e.g. MGT des anticorps liants à 3 409,1 BAU/mL avec BNT-BNT/BNT). La dose de rappel du vaccin Moderna était de 100µg (2 fois celle autorisée dans le cadre de l'AMM pour le rappel), la MGT suite à un schéma homologue avec le vaccin Moderna Mod-Mod/Mod (6799,8 BAU/mL) était similaire aux MGT des schémas hétérologues BNT-BNT/Mod (6 155,0 BAU/mL) et Mod-Mod/BNT (5 195,6 BAU/mL). A noter, ces résultats ne contiennent pas ceux pour le variant delta (résultats encore non disponibles sur la plateforme medRxiv).

Chez les participants ayant été primovaccinés par BNT ou Mod et ayant reçu une dose de rappel avec BNT ou Mod (suivant un schéma homologue ou hétérologue), les MGT des anticorps neutralisants à J15 post-dose de rappel étaient bien supérieurs à 100 UI/mL contre le virus de type sauvage ce qui, dans une étude précédente<sup>2</sup>, était corrélé avec 90,7 % d'efficacité du vaccin pour prévenir la maladie symptomatique.

Globalement, les vaccins ARNm utilisés en dose de rappel ont conduit à une réponse anamnestic robuste quel que soit le schéma utilisé.

Parmi les limites de cet essai, on peut noter le faible nombre de participants par groupe, des intervalles différents d'administration des doses de rappel, la dose du vaccin Moderna à 100µg. Par ailleurs, les données d'immunogénicité sur les nouveaux variants (dont Delta et Omicron), de suivi à long terme et d'immunité cellulaire ne sont pas encore disponibles.

• **L'étude COV-BOOST de Munro et al<sup>3</sup>** (publiée dans *The Lancet* le 2 décembre 2021) est une étude de phase 2 randomisée contrôlée et en double aveugle menée au Royaume-Uni permettant d'évaluer l'immunogénicité et la tolérance chez environ 3000 sujets âgés de 30 ans et plus sans antécédents d'infection par le SARS-CoV-2, dont la moitié avait reçu une primovaccination avec le vaccin BNT et une dose de rappel au moins 84 jours plus tard (en moyenne ~ 100 jours) après un schéma à deux doses avec BNT. L'autre moitié des participants avait reçu un schéma de primo-vaccination à deux doses avec le vaccin Astra Zeneca (AZ).

Les participants (n= 2878 éligibles en juin 2021) ont été randomisés en 3 groupes afin de recevoir soit une dose de rappel avec l'un des 7 vaccins dont 4 autorisés (dont les vaccins BNT ou Mod) et 3 vaccins en cours de développement (laboratoires Valneva, Novavax et CureVac). Le bras témoin utilisait un vaccin anti-méningococcique ACWY (MenACWY). Parmi les participants primo-vaccinés avec BNT-BNT, 96 ont reçu une dose de rappel avec BNT (schéma homologue) avec un intervalle médian de 100 jours (extrêmes : 89-147 jours) entre la 2<sup>ème</sup> dose et la dose de rappel (groupe B) et 92 ont reçu une

<sup>1</sup> Atmar RL, et al. (2021). Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv.

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.10.10.21264827v2>

<sup>2</sup> Gilbert et al., Immune Correlates Analysis of the mRNA-1273 COVID-19 Vaccine Efficacy Trial

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8366808/pdf/nihpp-2021.08.09.21261290v4.pdf>

<sup>3</sup> Munro et al, Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial,

[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02717-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02717-3/fulltext)

dose de rappel avec Mod à 100µg (schéma hétérologue) avec un intervalle médian de 101 jours (extrêmes : 89-152 jours) entre la 2<sup>ème</sup> dose et la dose de rappel (groupe C).

Les co-critères de jugement principaux étaient la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité (moyenne géométrique des concentrations (MGC) des IgG mesurées par ELISA (anti-spike IgG) à J28 post-dose de rappel). La réponse en anticorps par ELISA et en anticorps neutralisants (utilisation de pseudo-virus type sauvage Wuhan et variant Delta) ainsi que la réponse cellulaire contre le virus sauvage et le variant Delta ont été évaluées en tant que critère secondaire.

Chez les participants ayant reçu un schéma hétérologue BNT-BNT/Mod, une réponse anamnétique robuste a été observée avec des MGCs plus élevées (33 768 ELU/mL (IC95% 27 816-40 993)) comparativement aux MGCs des sujets ayant reçu un schéma homologue BNT-BNT/BNT (27 242 ELU/mL (IC95% 24 148-30 731)). Les ratios des moyennes géométriques (RMG) des anticorps à J14 après l'administration du rappel étaient respectivement de 11,49 (IC95% 9,36-14,12) et de 8,11 (IC95% 6,59-9,99) pour le schéma hétérologue BNT-BNT/Mod et le schéma homologue BNT-BNT/BNT. Cependant, la dose de rappel de Moderna était de 100µg (2 fois celle autorisée dans le cadre de l'AMM pour le rappel).

Cette étude a permis d'analyser les anticorps neutralisants à J14. Pour le pseudo virus de type sauvage Wuhan : MGT de 2 019 NT50 (IC95% 1 621 – 2 513), pour BNT-BNT/Mod comparé à 1 789 NT50 (IC95% 1 520 – 2 107) pour BNT-BNT/BNT. Pour le pseudo virus du variant Delta: MGT de 508,7 NT50 (IC95% 408,6 – 633,4) pour BNT-BNT/Mod comparé à 392 NT50 (IC95% 312 – 479) pour BNT-BNT/BNT.

La réponse de type cellulaire était supérieure après l'administration d'une dose de rappel avec BNT ou Mod chez les participants primo-vaccinés avec BNT/BNT, comparativement au groupe contrôle (MenACWY).

Les RMGs des anticorps neutralisants (mesurés par PRNT50 mais méthode non validée) étaient similaires contre la souche sauvage et la souche delta que ce soit avec le schéma homologue (BNT-BNT/BNT : RMG de 8,35 et 6,60 respectivement contre la souche sauvage de référence Wuhan et le variant delta) ou le schéma hétérologue (BNT-BNT/Mod : RMG 12,04 et 12,58 respectivement contre la souche sauvage Wuhan et le variant delta).

Il est intéressant de noter la différence de cinétique de réponse entre les différentes plateformes vaccinales. Chez les sujets primovaccinés avec BNT-BNT, dès 7 jours après une dose de rappel avec un BNT ou Mod, les MGCs des anticorps liants (IgG) ont rapidement augmenté et atteint des niveaux similaires à ceux observés à 28 jours post-dose de rappel, tandis qu'une dose de rappel avec le vaccin Janssen a induit une réponse IgG plus lente à J7 avec un pic des MGC atteint à 28 jours.

### Etude d'efficacité en vie réelle

*Andrews et al.*<sup>4</sup> ont réalisé une étude cas-témoins à test négatif en Angleterre afin d'estimer l'efficacité vaccinale d'une dose de rappel BNT contre les formes symptomatiques de la COVID-19 confirmée par PCR (rappel BNT, administré après le 13 Septembre 2021) chez des sujets âgés de 50 ans et plus primo-vaccinés par BNT ou le vaccin AZ 140 jours avant la dose de rappel, comparativement à des sujets primo-vaccinés par BNT ou AZ 140 jours auparavant et n'ayant pas reçu de dose de rappel. Parmi les 271 747 sujets éligibles, 149 434 et 84 506 avaient respectivement reçu 2 doses de primovaccination avec les vaccins AZ et BNT, 6 716 et 17 521 sujets avaient respectivement été vaccinés avec les schémas AZ-AZ/BNT et BNT-BNT-/BNT et 13 569 n'étaient pas vaccinés. Une analyse secondaire a été réalisée afin de comparer les sujets ayant reçu une dose de rappel BNT à des sujets non vaccinés.

L'efficacité vaccinale relative estimée à J14 après la dose de rappel BNT par rapport aux individus ayant reçu uniquement 2 doses de primovaccination avec AZ ou BNT était respectivement de 87,4% (IC95%

<sup>4</sup> Andrews et al. [Effectiveness of BNT162b2 \(Comirnaty, Pfizer-BioNTech\) COVID-19 booster vaccine against COVID-19 related symptoms in England: test negative case-control study \(khub.net\)](https://www.khub.net/p/effectiveness-of-bnt162b2-comirnaty-pfizer-biontech-covid-19-booster-vaccine-against-covid-19-related-symptoms-in-england-test-negative-case-control-study)



84,9-89,4) et de 84,4% (IC95% 82,8-85,8). L'efficacité vaccinale absolue estimée à J14 après la dose de rappel BNT par rapport aux personnes non vaccinées était de 94,0% (IC95% 93,4-94,6). Ces résultats montrent qu'une dose de rappel avec le vaccin BNT induit une protection élevée contre les formes symptomatiques de la COVID-19 chez des sujets âgés de 50 ans et plus, quel que soit le schéma de primovaccination reçu (BNT ou AZ).

En conclusion, bien que les données soient limitées, les résultats des 2 études cliniques et de l'étude cas-témoin décrits ci-dessus permettent de suggérer que les schémas homologues et hétérologues utilisant des vaccins ARNm permettent d'induire une réponse anamnestic robuste, y compris lorsque la dose de rappel est administrée dès 3 mois après la primo-vaccination. Bien que les données montrent une meilleure immunogénicité du schéma hétérologue utilisant une dose de Moderna, il est difficile de conclure sur la base de ces résultats étant donné que la dose de rappel Moderna utilisée dans les 2 études cliniques était de 100µg, alors que la dose de rappel actuellement validée dans l'AMM communautaire est de 50µg.

Pour information, le laboratoire Moderna a soumis en novembre 2021 à l'EMA des données de l'étude DMID 21-0012, sponsorisées par le NIH, décrite ci-dessus et publiées par *Atmar et al.* concernant l'administration d'une dose de rappel Spikevax 100µg après une primo-vaccination par un autre vaccin autorisé (vaccin Janssen ou Pfizer).