



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

**RECOMMANDATION
VACCINALE**

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin à ARNm
COMIRNATY® (BNT162b2) dans la
stratégie

Validé par le Collège le 23 décembre 2020

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie
Méthode de travail	RECOVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech dans la stratégie de vaccination contre l'infection à SARS-CoV-2
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Karine PETITPREZ, Sophie TCHAKAMIAN, Laura ZANETTI
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Olivia ING, Karine PETITPREZ, Sophie TCHAKAMIAN, Laura ZANETTI
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 23 décembre 2020
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2020 – ISBN : 978-2-11-162613-3

Sommaire

Synthèse	5
Introduction	10
1. Demande de recommandation et contexte	11
1.1. Demandeur et demande de recommandation	11
1.2. Pathologie prévenue	11
1.3. Données épidémiologiques	11
1.3.1. Fardeau de la Covid-19 dans le monde et en France	11
1.3.2. Facteurs de risque de formes graves et d'exposition	13
1.3.3. Séroprévalence	15
1.4. Acceptabilité de la vaccination	16
1.4.1. En population générale	16
1.4.2. Chez les professionnels de santé	17
2. Informations générales sur le vaccin BNT162b2	18
2.1. Caractéristiques du vaccin	18
2.1.1. Classification	18
2.1.2. Présentation	18
2.1.3. Conservation	18
2.2. Indications	19
2.3. Posologie et schéma vaccinal	19
2.4. Autorisation de mise sur le marché	20
2.5. Comparateurs	20
3. Données précliniques du vaccin BNT162b2	21
4. Données cliniques du vaccin BNT162b2	22
4.1. Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement du BNT162b2 et méthodologie de l'essai pivot	22
4.2. Immunogénicité	28
4.3. Efficacité Vaccinale (essai pivot de phase 2/3)	29
4.3.1. Population incluse dans l'analyse finale du critère principal	29
4.3.1.1. Résultats sur le critère de jugement principal	31
4.3.1.2. Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale (cut-off au 14/11/2020)	32
4.3.1.3. Résultats par sous-groupes en fonction de l'âge et de critères socio-démographiques dans l'analyse finale (cut-off au 14/11/2020) parmi la population des sujets avec ou sans infection antérieure	33
4.4. Tolérance	37

4.4.1.	Résultats de la phase 2/3 de l'essai C4591001	37
4.4.2.	Données complémentaires sur la tolérance	45
4.4.2.1.	Données post-utilisation anglaises :	45
4.4.2.2.	Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)	45
5.	Données manquantes	48
6.	Etudes et développement en cours	49
6.1.	Etudes en cours ou à venir	49
6.2.	Développement en cours ou à venir	50
7.	Modélisation mathématique	52
7.1.	Description du modèle et des scénarios simulés	53
7.2.	Principaux résultats	56
7.2.1.	Impact sur les décès et hospitalisations	56
7.2.2.	Impact sur les années de vie perdues	61
8.	Population cible	64
9.	Recommandations internationales	66
10.	Recommandations vaccinales	73
10.1.	Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2	73
10.2.	Place spécifique du vaccin BNT162b2 de Pfizer/BioNTech	76
	ANNEXES	80
	Références bibliographiques	93
	Abréviations et acronymes	96

Synthèse

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il était notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Le 27 juillet 2020, la HAS a publié des recommandations préliminaires sur l'anticipation des scénarios possibles de vaccination et des personnes à vacciner en priorité qui ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption, le 27 novembre 2020¹, d'une décision sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Des précisions ont été apportées dans l'avis publié le 18 décembre 2020, en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS pour « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction... »

Le vaccin COMIRNATY (BNT162b2) à ARNm Covid-19 est le premier vaccin contre la Covid-19 qui a obtenu une AMM conditionnelle le 21 décembre dans l'indication « immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus ».

L'objectif des présentes recommandations est donc, dans la continuité des travaux déjà menés, de définir, à date, la stratégie de vaccination contre la Covid-19 et de déterminer la place du vaccin à ARNm BNT162b2 développé par les firmes BioNTech et Pfizer dans cette stratégie.

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

1/ Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du BNT162b2 sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans (suivi médian de 1,5 mois)

- L'ensemble des données d'immunogénicité des phases 1 et 2 montre que le vaccin BNT162b2, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours induit une réponse humorale d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1 et anti-RBD, chez les sujets vaccinés, quel que soit leur âge. Cette réponse est généralement plus élevée² chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. En outre, le vaccin BNT162b2 induit des taux d'anticorps neutralisants qui restent plus élevés chez les sujets sans antécédent de COVID-19 que chez les sujets ayant eu une infection confirmée et convalescents à un mois après la seconde dose de vaccin, dans l'ensemble de la population d'étude, même chez les populations de plus de 65 ans.
- Les résultats de l'étude pivotale concluent à une efficacité de 95% [IC95%= 90,3 ; 97,6] sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, 7 jours après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 16 ans et plus, sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2e dose) d'une infection antérieure au SARS-CoV-2. Cette efficacité semble similaire quels que soient :

¹ Rapport HAS – novembre 2020 : Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

² Les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

- l'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 94,7% [IC95%=(66,8 ; 99,9)] ;
 - leur sexe ;
 - leur IMC ;
 - et la présence ou non de comorbidités associées.
- En raison d'un manque de puissance, il n'est pas possible de conclure spécifiquement chez les patients de plus de 75 ans.
 - A ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le BNT162b2 sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté un effet sur l'incidence des formes sévères (efficacité de 88,9% [IC95%=(20,1 ; 97,7)]).
 - A ce stade, il n'y a pas de données disponibles sur l'impact de la vaccination sur la transmission virale.

2/ Les résultats des études cliniques de phase II/III qui indiquent un profil de tolérance du vaccin BNT162b2 globalement satisfaisant (suivi sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude (14/11/2020)³

La plupart des événements indésirables (EI) rapportés étaient principalement des symptômes généraux (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, arthralgie, fièvre) et des manifestations au site d'administration du vaccin (douleur au point d'injection essentiellement, rougeur, œdème). Ces effets indésirables étaient généralement⁴ d'intensité légère à modérée. Il convient néanmoins de noter la survenue de 4 paralysies faciales (paralysie de Bell) dont 2 ont été considérées en lien avec la vaccination (aucun dans le groupe contrôle), un angio-œdème et une réaction allergique. L'incidence des EI graves, des EI entraînant une sortie d'essai et des décès est faible chez les sujets ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 2 mois et reste comparable entre le groupe vacciné par BNT162b2 et le groupe placebo. Ces résultats sont confirmés dans l'analyse du profil de tolérance réalisé sur l'ensemble des participants inclus dans l'essai (43 448 sujets) ayant une durée de suivi plus variable après vaccination.

Si les données de tolérance de l'étude de phase 2/3 n'ont pas fait l'objet d'une analyse spécifique pour la strate d'âge des sujets âgés de plus de 65 ans de la part du laboratoire, il convient de rappeler qu'au cours de l'étude de phase I, les manifestations locales et les événements indésirables étaient généralement d'intensité légère et moins fréquents dans le groupe de sujets âgés de 65 à 85 ans comparativement au groupe de sujets âgés de 18 à 55 ans.

Il n'y a pas non plus d'analyse spécifique de la tolérance en fonction de l'existence de comorbidités. Enfin, les données de tolérance sont limitées chez les 16-17 ans et insuffisantes chez les 12-15 ans.

3/ L'indication délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Pfizer/BioNTech dans « l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus » et les données d'efficacité cliniques et de sécurité disponibles à ce stade pour ce vaccin (efficacité sur les formes symptomatiques de COVID-19 et non sur sa transmission).

4/ Les résultats issus du modèle de type transmission dynamique, développé par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France et l'INSERM, confirment que, pour un vaccin efficace pour la protection individuelle (sans impact démontré sur la transmission), la

³ L'étude se poursuit, et des résultats complémentaires seront disponibles notamment à 6 mois

⁴ Les résultats détaillés sont présentés dans le corps de la recommandation

stratégie de priorisation la plus efficace pour réduire la mortalité et les hospitalisations est de vacciner d'abord les sujets de 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités. La vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès pour un vaccin de ce type.

Concernant la stratégie vaccinale, la HAS maintient donc :

1/ Les objectifs initiaux du programme de vaccination de réduction de la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) et de maintien des activités du pays, et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

2/ La stratégie de priorisation établie dans le rapport du 30 novembre 2020 et précisée dans l'avis publié le 18 décembre pour les premières phases du programme 1,2,3. Ainsi, pour répondre aux deux objectifs précités et afin de minimiser les hospitalisations et décès associés à la Covid-19 en France, la vaccination contre le SARS-CoV-2 doit être proposée prioritairement aux populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection, c'est-à-dire les populations associant notamment un âge élevé, des comorbidités et des conditions d'hébergement collectifs. Les objectifs du programme et la stratégie de priorisation seront susceptibles d'évoluer selon les connaissances acquises sur l'efficacité des vaccins sur les formes asymptomatiques et sur la transmission.

Concernant la place du vaccin BNT162b2 dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

- **Le vaccin BNT162b2 peut être utilisé chez les personnes de 16 ans et plus ; y compris les plus âgées** du fait de son efficacité et de son profil de tolérance satisfaisant.
- En effet, bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez les plus de 75 ans soient encore limitées à ce stade, celles qui sont rapportées par tranche d'âge (EV de 94,7 %, IC 95 % = [66,8-99,9]) chez les 65 ans et plus) ne suggèrent ni de différence notable attendue, ni de signaux de sécurité délétères.
- Par ailleurs, les personnes âgées développent des formes graves de la Covid-19 pour laquelle il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Ainsi, la HAS considère que le risque de développer les formes graves et le risque de décès de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.
- 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).
- En l'absence de données robustes sur la tolérance et l'efficacité du vaccin BNT162b2 au cours de la grossesse, conformément au RCP, l'utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.

L'utilisation du vaccin chez les personnes présentant des antécédents d'allergies graves de type anaphylactique, compte-tenu des cas rapportés en Grande-Bretagne et en attente de données complémentaires, n'est pas recommandée. Ainsi que le RCP le mentionne, il est recommandé de surveiller attentivement les sujets vaccinés pendant au moins 15 minutes après la vaccination. Par ailleurs, il

convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

-
- En l'absence de données disponibles à ce jour, la co-administration du vaccin BNT162b2 avec d'autres vaccins n'est pas recommandée.
- Au vu de l'absence de donnée à ce jour sur l'impact de la vaccination avec le BNT162b2 sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale à ce stade.

Par ailleurs, la HAS note, à ce stade que :

- l'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans);
- l'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'a pas été évaluée ;
- la tolérance du vaccin chez les sujets ayant un antécédent de Covid-19 (documenté par sérologie positive ou test PCR positif) était bonne.

La HAS insiste donc sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR). La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).
- d'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données épidémiologiques.

Enfin, la HAS rappelle que :

- Il n'y a pas lieu, à ce stade, de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une forme symptomatique de la Covid-19. Toutefois, dans le respect des recommandations préliminaires du 30 novembre et précisées dans l'avis publié le 18 décembre, ces personnes doivent pouvoir être vaccinées si elles le souhaitent à l'issue d'une décision partagée avec le médecin. Dans ce cas, il paraît alors préférable de respecter un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes.
- Si la priorisation recommandée se fonde notamment sur les facteurs de risque de gravité identifiés dans les études publiées (cette revue de la littérature sera actualisée) ainsi que sur les résultats du modèle populationnel, elle n'exclut pas pour autant - sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel - que soit envisagée, très précocement dans la campagne, une vaccination de sous-populations non âgées mais particulièrement vulnérables^[1] et exposées au COVID-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés, les greffés d'organe solide...). Ainsi, les médecins (en particulier pour les domaines cités) pourront au cas par cas proposer la vaccination aux patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent

^[1] la HAS a prévu d'actualiser la revue de la littérature relative aux facteurs de risque de forme grave de Covid -19

majeurs, dès lors que les doses de vaccins seront disponibles et que la DGS sera en mesure d'organiser localement les circuits logistiques en lien avec les ARS et les structures de soins.

- D'une façon générale, la consultation médicale préalable à la vaccination au cours de laquelle sera prescrit le vaccin anti-COVID devra permettre d'évaluer au cas par cas la pertinence de la vaccination. Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant notamment d'accompagner la visite médicale de pré-vaccination en apportant au médecin toutes les informations utiles sur les vaccins en vue de l'échange avec leurs patients.
- Il est nécessaire, à ce stade, de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.

Introduction

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 été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale contre le SARS-CoV-2. Il était notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Les recommandations préliminaires sur la stratégie vaccinale du 28 juillet dernier ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'un rapport concernant les recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adopté par décision du 27 novembre 2020 (1).

Ces recommandations ont été à nouveau précisées le 18 décembre 2020 en réponse à la saisine complémentaire de la DGS du 10 décembre 2020.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS afin de « procède[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'Etat. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'Etat d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

Ces recommandations visent donc à préciser la place du vaccin à ARNm BNT162b2 développé par les firmes BioNTech et Pfizer.

Ce vaccin est développé chez les sujets de plus de 12 ans et des premiers résultats ont été présentés aux autorités sanitaires chez des personnes âgées de plus de 16 ans.

Le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) (laboratoires BioNTech et Pfizer) a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 21/12/2020 (2, 3) et est indiqué « 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 ».

La HAS précise que ces recommandations pourront être actualisées en fonction de l'évolution de la stratégie de priorisation des populations à vacciner qui pourrait être ajustée au regard notamment :

- de l'évolution des données épidémiologiques ;
- de la mise à jour des données issues de la littérature (facteurs de risque de forme grave de Covid-19 ou de décès notamment) ;
- de l'évolution des données cliniques disponibles pour les différents candidats vaccins (données sur la transmission notamment) ;
- de la modification du calendrier prévisionnel de livraison de doses.

1. Demande de recommandation et contexte

1.1. Demandeur et demande de recommandation

Dans le contexte de la pandémie actuelle et de la saisine du 13 juillet 2020 de la DGS missionnant la HAS à engager une réflexion sur une stratégie vaccinale contre l'infection par le SARS-CoV-2, le laboratoire Pfizer a sollicité « *l'établissement d'une stratégie vaccinale la plus adaptée à la situation française dès la disponibilité de COMIRNATY®, tout en tenant compte de la disponibilité progressive des doses.* »

1.2. Pathologie prévenue

Le vaccin BNT162b2 est indiqué pour l'immunisation active dans la prévention de la Covid-19 causé par le virus SRAS-CoV-2, chez les personnes de 16 ans et plus.

1.3. Données épidémiologiques

1.3.1. Fardeau de la Covid-19 dans le monde et en France

Au 17/12/2020, depuis le 31 décembre 2019, **71 554 018 cas** confirmés de Covid-19 ont été rapportés dans le monde, incluant **1 613 671 décès**. **En Europe, cela représente** 21 446 672 cas (les cinq pays rapportant le plus grand nombre de cas sont la Russie (N=2 653 928), la France (N=2 376 852), la Grande-Bretagne (N=1 849 403), l'Italie (N=1 843 712) et l'Espagne (N=1 751 884) et 480 572 décès (4).

En France (5), l'épidémie reste active avec, au 17/12/2020, 2 427 316 cas confirmés cumulés de COVID-19 déclarés, incluant :

- 59 619 décès* dont 41 200 à l'hôpital (source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC et signalements liés au Covid-19 dans les ESMS)
- 6,1 % de taux de positivité** des tests
- 8 894 nouvelles hospitalisations sur les 7 derniers jours dont 1 204 en réanimation (source : données remontées par les centres hospitaliers participants à SI-VIC)
- 2 523 clusters en cours d'investigation au 17/12/20 dont 956 en Ehpad (source : données hebdomadaires issues des remontées des Cellules régionales de Santé publique France et des Agences régionales de santé)
- 100 départements en situation de vulnérabilité élevée (source : données issues des remontées des Cellules régionales de Santé publique France et des Agences régionales de santé)

Depuis le 1^{er} mars, parmi les 245 237 patients ayant été hospitalisés (6)

- L'âge médian des patients est de 73 ans et 53% sont des hommes. Parmi l'ensemble des patients hospitalisés, moins de 4% avaient moins de 44 ans, 14 % de 45 à 64 ans, 20 % de 65 à 74 ans et 62% avaient plus de 75 ans. Les personnes de 64 ans et plus représentaient 82 % des personnes hospitalisées. 177 802 patients sont retournés à domicile.
- 40 653 patients sont décédés : 74 % étaient âgés de 75 ans, 17 %avaient entre 65 et 74 ans, 9 % avaient entre 45 et 64 ans et plus et 59 % étaient des hommes.

Une analyse des parcours des patients hospitalisés pour Covid-19 a été récemment publiée (7).

Parmi les 90 778 personnes hospitalisées en MCO entre le 1^{er} mars 2020 et le 15 juin 2020 avec une infection par le SARS-CoV-2 confirmée par RT-PCR ou TDM thoracique, 55 % d'entre elles étaient des hommes. Ils étaient 70 % parmi les personnes hospitalisées en soins critiques et 60 % parmi les personnes décédées. Au total, 31 % des personnes hospitalisées étaient âgées de plus de 80 ans, 51 % âgées de plus de 70 ans et 70 % de plus de 60 ans (données cumulées). Ces dernières représentaient plus de 60 % des patients hospitalisés en réanimation. Les personnes hospitalisées âgées de plus de 80 ans représentaient 8 % des personnes hospitalisées en réanimation et 53 % des personnes décédées à l'hôpital.

A ce stade, les seules données françaises disponibles incluant la prise en compte des comorbidités sont issues du recueil du réseau de surveillance des hospitalisations et décès en réanimation coordonné par Santé publique France, décrit dans le tableau ci-après, et des résultats publiés de quelques études de cohorte françaises portant sur 1 045 patients hospitalisés au CHU de Strasbourg et de Mulhouse (8) et sur 124 patients hospitalisés en soins intensifs et nécessitant une ventilation au CHU de Lille (9). Ces données bien que limitées, mettent en évidence le rôle du genre (sexe masculin) et la prépondérance de l'obésité (IMC > 30 Kg/m²) chez les patients en soins intensifs ou hospitalisés pour formes sévères.

Tableau 1. Comorbidités des patients atteints de COVID-19 admis en réanimation et signalés du 05 octobre au 15 décembre 2020 par les services de réanimation participant à la surveillance sentinelle (n=4 008, données arrêtées le 15 décembre 2020)

Classe d'âge	Ensemble des cas (n = 4008)		Cas décédés en réanimation (n=637)	
	n	%	n	%
0-14 ans	14	<1	0	-
15-44 ans	232	6	13	2
45-64 ans	1241	31	90	14
65-74 ans	1494	37	237	37
75 ans et +	1005	25	295	47
Non renseigné	22		1	
Comorbidités (1)	n	% (2)	n	% (2)
Aucune	442	11	35	6
Au moins une comorbidité	3468	89	585	94
Obésité (IMC ≥30) (3)	1596	45	228	42
Hypertension artérielle	1740	45	323	52
Diabète	1207	31	195	32
Pathologie cardiaque	971	25	230	37
Pathologie pulmonaire	838	21	160	26
Immunodépression	295	8	71	11
Pathologie rénale	331	8	77	12
Cancer	263	7	77	12
Pathologie neuromusculaire	119	3	31	5
Pathologie hépatique	85	2	24	4
Autre	655	17	97	16
Non renseigné	98		16	

1. Un patient peut présenter plusieurs comorbidité(s) parmi celles listées dans le tableau.
2. Les pourcentages sont calculés pour les patients pour lesquels l'information sur les comorbidités est renseignée.
3. La prévalence de l'obésité est calculée à partir des données des patients pour lesquels l'IMC est renseigné (n=3 536 et n=549).

1.3.2. Facteurs de risque de formes graves et d'exposition

La HAS a analysé les données disponibles sur les facteurs de risque de formes graves et d'exposition à partir des données de surveillance françaises et d'une revue (quasi systématique) de la littérature. L'analyse de ces facteurs a été récemment présentée dans le rapport sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner (1). Ce travail sera régulièrement mis à jour et seuls sont présentés dans

le document les principales conclusions tirées à ce stade de cette revue. Les recommandations à venir tiendront compte des données actualisées sur le sujet.

Facteurs de risque de formes graves

La revue de la littérature française et internationale sur les facteurs de risque de forme grave permet, en l'état actuel des données disponibles, de considérer **l'âge comme le facteur le plus fortement associé au risque d'hospitalisation ou de décès**. Le rôle du sexe masculin est également établi mais dans une moindre mesure et reste à documenter.

Les comorbidités identifiées à ce stade comme à risque avéré d'hospitalisations ou de décès sont : l'obésité (IMC >30 kg/m²), particulièrement chez les plus jeunes, le diabète (de type 1 et de type 2), l'insuffisance rénale chronique, la BPCO et l'insuffisance respiratoire, l'hypertension artérielle compliquée, l'insuffisance cardiaque, les cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans, le fait d'avoir une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques et la trisomie 21. Toutes ces comorbidités n'ont cependant pas le même poids. Le cumul de ces comorbidités est également à risque.

D'autres comorbidités ont un rôle encore discutable ; les résultats de la littérature n'étant pas concordants ou trop limités à ce stade et ne permettent pas de confirmer un sur-risque d'hospitalisation ou de décès. Ces pathologies sont les coronaropathies, des antécédents d'AVC, les maladies hépatiques chroniques, les situations d'immunodépression autres que les transplantations (dont les maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), les démences dont la maladie d'Alzheimer, et l'asplénie.

La **grossesse** apparaît comme un facteur de risque **probable** de forme grave.

Ces facteurs de risques seront actualisés en fonction de l'évolution des connaissances.

Facteurs de risque d'exposition

La revue des facteurs de risque d'exposition en secteur professionnel ou selon les modes d'hébergement à partir des données françaises et internationales, permet, en l'état actuel des données disponibles, de considérer comme professionnels les plus à risque d'exposition : les professionnels de santé⁵, et les brancardiers ainsi que les travailleurs sociaux et les professionnels du secteur des services à la personne susceptibles d'accueillir et d'être en contact avec des patients infectés par le SARS-CoV-2.

Les données de la littérature ne permettent toutefois pas d'identifier des exercices particuliers favorisant des situations à plus haut risque (telle que les services de première ligne prenant en charge les patients avec un diagnostic confirmé de Covid-19 ou les patients plus sévères) ce qui peut s'expliquer par la disponibilité et l'utilisation rigoureuse des matériels de protection et l'application stricte des mesures barrières.

Peu de données sont disponibles sur les autres professions. Seule une étude s'est intéressée au risque des professionnels dits de secteur essentiel (comme l'éducation, le secteur alimentaire et des transports ou encore les professionnels de police et secours), et indique que ces professionnels ne semblent pas à risque plus élevé de contamination que les professions « non essentielles ». Il faut cependant noter que certains secteurs apparaissent à l'origine d'un plus grand nombre de clusters sans doute en raison d'exercice professionnel particulier où l'application des mesures barrières et la

⁵ les professions de la santé : Les professions médicales, les professions de la pharmacie et de la physique médicale et les professions d'auxiliaires médicaux : <https://www.vie-publique.fr/fiches/37855-categorie-de-professionnels-de-sante-code-se-la-sante-publique> :

distanciation physique sont plus difficiles à respecter et où l'environnement favorise la transmission (milieu clos, conditions de température ou d'humidité).

Par ailleurs, les structures d'hébergement en collectivités apparaissent également comme des lieux favorisant la contamination du fait de la promiscuité des individus régulièrement en contact et de l'application des mesures barrières et de distanciation physique plus difficiles à respecter ; c'est également le cas dans certaines structures en raison de conditions de vie précaires. Ainsi, les clusters survenant dans les EHPAD, les communautés vulnérables (personnes sans domicile fixe ou migrants), les EMS de personnes handicapées, les établissements pénitentiaires et les établissements sociaux d'hébergement et d'insertion apparaissent comme les structures où le potentiel de transmission/diffusion et d'évolution défavorable est jugé de criticité élevée.

Inégalités socio-économiques

La revue de la littérature permet, en l'état actuel des données disponibles, de considérer que les facteurs socio-économiques et la précarité influencent le risque d'infection par le Sars-Cov-2 et potentiellement aussi le risque de forme grave de Covid-19, mais leur importance en France reste à mieux documenter. Il est donc primordial de mener des études en France sur le rôle joué par les inégalités socio-économiques indépendamment d'autres facteurs de risque dans l'apparition de formes graves de Covid-19 afin de préciser les recommandations vaccinales et la priorisation des publics ciblés.

1.3.3. Séroprévalence

Les principales données de séroprévalence (qui reflète un contact passé avec le virus) disponibles en France portent sur la période de mai à juin 2020.

Une première étude (SAPRIS-Séro) a analysé les prélèvements de sang séchés pour sérologie de 16 000 personnes dans trois régions françaises différentes, deux régions avec une forte incidence de Covid-19 (Ile de France et Grand-est) et une région avec une moindre incidence (Nouvelle-Aquitaine). A la fin du confinement en France, sur la période entre le 4 mai 2020 et le 23 juin 2020, les échantillons de 14,628 personnes ont été analysés dont 983 ont eu un test ELISA-S contre la protéine Spike positif (méthode Elisa, test commercial Euroimmun®, Lubeck), 511 un test ELISA contre la nucléocapside positif ELISA-NP (méthode Elisa, test commercial Euroimmun®, Lubeck), 424 ont présenté des anticorps neutralisants $SN \geq 40$ (10). La séroprévalence ajustée (positivité du test ELISA-S) était de 10,0 % [IC 95 % : 9,1 % ; 10,9 %] en région Ile-de-France, 9,0% [IC 95 % 7,7 % ; 10.2 %] en région Grand-Est et de 3,1 % [IC 95 % : 2,4 % ; 3,7 %), en région Nouvelle-Aquitaine. La prévalence ajustée des anticorps contre la nucléocapside (positivité du test ELISA-NP), des anticorps neutralisants et des titres corrigés par imputation multiple était de 5,7 %, 5,0 % et 10,0 % en région Ile-de-France, 6,0 %, 4,3 % et 8,6 % en région Grand-Est, et de 0,6 %, 1,3 % et 2,5 % en région Nouvelle Aquitaine, respectivement.

L'analyse des données d'EpiCoV (11) montre que la séroprévalence, estimée à l'échelle nationale à partir de 12 000 prélèvements réalisés entre mai et début juin 2020 était de 4,5 %. L'étude fournit également la séroprévalence par région, et dans certains départements. La région où la séroprévalence était la plus élevée est l'Île-de-France (9,2 %), suivie du Grand Est (6,7 %). La plus faible concerne la région Bourgogne-Franche-Comté (1,5 %), suivie de la région Centre-Val de Loire et de la Normandie (1,9 %). Les résultats entre départements sont également cohérents avec les données épidémiologiques de mortalité et d'hospitalisation, les plus touchés étant le Haut-Rhin (10,8 %), la petite couronne (9,5 %) et Paris (9 %). Dans les deux régions les plus touchées par l'épidémie, la proportion de personnes testées positives était du même ordre dans l'ensemble de l'Île-de-France (9,2 %) qu'à Paris ou en petite couronne, alors qu'elle tend à être plus faible dans la région Grand Est (6,7 %) que dans le département du Haut-Rhin (10,8 %). Les prévalences étaient très proches dans les aires urbaines de Mulhouse, de Strasbourg et de Paris : respectivement 9 % (6,3 à 11,6), 8,8 % et

9 %. Elles étaient nettement plus faibles dans les aires urbaines de Creil (Oise) et de Marseille : 2,8 % et 3,6 %. Ces résultats suggèrent un risque accru d'exposition dans les zones urbaines denses dans les régions où le virus circule fortement.

1.4. Acceptabilité de la vaccination

Afin de mesurer l'adhésion du public et de tous les acteurs à la campagne de vaccination, il est utile de s'appuyer sur des enquêtes d'acceptabilité françaises évaluant les intentions de vaccination contre la Covid-19, menées en population générale, dans des groupes à risque de formes graves et chez les professionnels de santé.

Les premières enquêtes d'intention menées en France depuis le début de la crise montraient qu'une partie des Français (entre 10 % et 40 % des personnes interrogées) ne se vaccinerait pas si un vaccin contre la Covid-19 devenait disponible (12, 13).

1.4.1. En population générale

L'étude CoVaPred a permis d'analyser les intentions vaccinales contre la Covid-19 et ses déterminants dans la population des 18-64 ans, grâce à une enquête réalisée en ligne (par un recueil en continu via AMELI, SpF, Twitter, Facebook et Instagram) en juin 2020 (Données non publiées), dans un échantillon représentatif national (sondage stratifié sur le sexe, l'âge, l'éducation, la taille du foyer, l'agglomération et la région). Un modèle multivarié (25 déterminants) a permis de tester différents scénarios en faisant varier notamment des caractéristiques du vaccin : l'acceptation vaccinale théorique prédite a été meilleure lorsque l'efficacité vaccinale était de 80% (idem grippe A(H1N1)), que les risques d'effets secondaires graves étaient moins fréquents, que le laboratoire fabriquant le vaccin était dans l'Union Européenne et que le vaccin était administré par le médecin généraliste. Une stratégie explicite d'immunité collective avait un effet positif sur l'acceptation vaccinale. D'autre part, cette étude a montré qu'un refus systématique des 2 types de vaccins parmi les choix proposés était observé dans 28,8 % de l'échantillon étudié.

Les résultats de l'enquête CoviPrev menée par Santé publique France du 4 au 6 novembre 2020 auprès d'un échantillon de 2 000 adultes résidant en France métropolitaine montrent que 53 % des personnes interrogées répondaient vouloir certainement ou probablement se faire vacciner contre la Covid-19 (14). Ce pourcentage est en baisse par rapport aux données du mois de juillet (64 % disaient avoir l'intention de le faire). Les hommes, les CSP+ et les personnes les plus âgées sont les plus enclins à se faire vacciner. En juillet 2020, parmi les 728 personnes (36 %) qui ne souhaitaient pas être vaccinées, les raisons citées le plus souvent pour ne pas le faire étaient : la sécurité des vaccins (67 %) ; la préférence d'autres moyens de prévention comme les gestes barrières (33 %) ; un comportement contre la vaccination en général (18 %). *A contrario*, dans ce même groupe, les raisons qui pousseraient à le faire étaient : « des informations qui prouvent l'efficacité et la sûreté des vaccins » (39 %), « la protection de mes proches » (21 %) et 34 % déclaraient : « aucune raison ne me ferait changer d'avis ».

Ces résultats mettent en exergue une réserve quant à la vaccination contre la Covid-19 en population générale, essentiellement liée à un manque de données sur la sûreté des vaccins. Les professionnels de santé semblent plus enclins à vouloir se faire vacciner et à recommander la vaccination. L'information du public sur les bénéfices attendus de la vaccination mais aussi sur les effets secondaires possibles des vaccins est un volet essentiel afin que chacun puisse faire un choix éclairé.

L'ensemble de ces données reste cependant très évolutif. Il souligne l'importance de prendre en compte et de suivre à intervalles réguliers au cours de la campagne l'acceptabilité de la population générale et des personnels de santé afin d'adapter le dispositif au cours du temps le cas échéant.

Aucune étude spécifique n'a été retrouvée dans la population des personnes les plus âgées. Dans l'enquête CoviPrev menée par Santé publique France (cf. plus haut), l'acceptabilité était plus importante notamment dans cette population.

Dans l'étude PrefMeCo de l'Institut Pasteur, l'EHESP et l'Université de Paris (15), menée fin novembre 2020 auprès d'un échantillon représentatif d'adultes en France (N=900), l'acceptation théorique d'une vaccination contre la COVID-19 - si elle était recommandée par le médecin traitant -, était de 38 %, 53 % et 62 %, respectivement, dans les tranches d'âges des moins de 45 ans, des 45-64 ans et des 65 ans ou plus. L'adhésion à la vaccination dépendait notamment de la confiance accordée aux autorités en matière de gestion de l'épidémie. Ainsi, l'acceptabilité chez les personnes de 65 ans ou plus variait de 53 %, 60 % et 80 % à travers les groupes avec faible, moyenne et forte confiance.

1.4.2. Chez les professionnels de santé

L'enquête récente du Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux (GERES) (données du 16/09/2020) a permis d'évaluer chez 3 556 soignants l'acceptation théorique d'une vaccination contre la Covid-19 et ses déterminants (16). Une acceptation globale de 64,7 % est observée, avec un gradient retrouvé allant de 77,8 % chez les professions médicales, 52,2 % chez les infirmiers et 37,2 % chez les aides-soignants, en pondérant sur la vaccination antigrippale 2019-20 (afin de réduire le biais d'inclusion induit par une attitude plus favorable à la vaccination des participants par rapport à la population générale des soignants en France). L'acceptation théorique de la vaccination Covid-19 était en effet fortement corrélée avec la vaccination antigrippale antérieure. La crainte d'une 2^e vague de Covid-19 était un autre déterminant fort. Les motivations prédominantes de l'acceptation (pour plus de 50 % des personnes) étaient d'éviter la transmission aux patients et collègues, et de se protéger, alors que le manque d'informations sur le vaccin et des doutes sur la sécurité du vaccin étaient les principaux motifs de refus.

Il est intéressant de noter que dans l'enquête de Detoc *et al.*, menée entre le 26 mars et le 20 avril 2020 (17), le fait d'être un professionnel de santé était associé à une meilleure acceptation de la vaccination contre la Covid-19.

Pour les professionnels de santé libéraux, l'Enquête « Professionnels de santé, prévention et COVID-19 », a été menée par Santé publique France du 13 octobre au 5 novembre 2020 auprès de 1 509 professionnels de santé libéraux représentatifs, résidant en France métropolitaine (14). En moyenne, 68 % des professionnels de santé libéraux interrogés répondaient vouloir se faire vacciner contre le SARS-CoV-2, avec des différences importantes entre les professions : près de 80 % des médecins et pharmaciens interrogés souhaitaient se faire vacciner ; ce pourcentage était de 55 % pour les infirmiers. Parmi les professionnels de santé interrogés, 88 % conseilleraient la vaccination à leurs patients.

2. Informations générales sur le vaccin BNT162b2

2.1. Caractéristiques du vaccin

2.1.1. Classification

Le vaccin COMIRNATY® (BNT162b2) à ARNm Covid-19 est un ARN messenger simple brin hautement purifié, coiffé en 5'(ARNm) et produit par transcription in vitro sans cellule à partir des modèles d'ADN correspondants.

L'ARNm de COMIRNATY® est un ARNm à N1-méthyl-pseudouridine modifié au niveau de la N1-méthyl-pseudouridine pour diminuer l'induction d'une réponse interféron et qui code pour la protéine Spike (ou protéine S) entière du SARS-CoV2, mutée pour la conserver dans sa configuration pré-fusionnelle.

L'ARNm est ensuite encapsulé dans une nanoparticule lipidique pour le protéger de la dégradation et favoriser sa pénétration dans la cellule.

C'est le premier vaccin à ARN qui fait l'objet d'une demande d'autorisation d'utilisation chez l'Homme.

Souche utilisée : souche Wuhan

2.1.2. Présentation

Une dose (0,3 ml) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm Covid-19 (incorporé dans des nanoparticules lipidiques).

Le vaccin BNT162b2 se présente sous deux conditionnements :

- un conditionnement primaire : en flacon de 0,45 ml, multidose (contenant 5 doses de 30 microgrammes d'ARN BNT162b2 de 2mL) qui doit être dilué avant utilisation ;
- un conditionnement secondaire : en carton contenant 195 flacons du conditionnement primaire

Le RCP (rubrique 6.1) précise la liste des excipients, en particulier (15) :

- ((4hydroxybutyl)azanediyl)bis(hexane6,1diyl)bis(2hexyldécanoate) (ALC0315) ;
- 2[(polyéthylène glycol)2000]N,Nditétradécylacétamide (ALC0159) ;
- 1,2Distéaroylsnglycéro3phosphocholine (DSPC).

2.1.3. Conservation

Les conditions particulières de conservation de ce vaccin sont :

- Jusqu'à 6 mois entre -90°C et -60°C (flacon non ouvert)
- 5 jours au réfrigérateur entre 2 et 8°C
- 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 C
- 6 heures, entre 2 °C et 30 °C, après la dilution du produit avec 1,8mL de chlorure de sodium 0,9%.

Une fois sorti du congélateur, le vaccin (non ouvert) peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 °C et 8 °C, et pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C, avant utilisation.

Pour la décongélation, les flacons congelés doivent être placés à une température de 2 °C à 8 °C (pour une boîte de 195 flacons, la décongélation pourra prendre 3 heures). Une décongélation à une

température allant jusqu'à 30 °C pendant 30 minutes pour une utilisation immédiate est possible. Le flacon décongelé doit atteindre la température ambiante et être retourné délicatement à 10 reprises avant dilution. Avant dilution, la dispersion décongelée peut contenir des particules amorphes opaques de couleur blanche à blanc cassé. Après dilution, le vaccin doit avoir l'aspect d'une dispersion de couleur blanc cassé, exempte de particules visibles. A défaut (présence de particules ou coloration anormale), il devra être éliminé.

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Après dilution dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), le vaccin reste stable pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. À défaut d'une utilisation immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Ces conditions de stockage et de conservation rendent plus complexes les modalités logistiques de distribution jusqu'à sa délivrance aux sujets devant être vaccinés (stockage dans des congélateurs installés dans des établissements de santé et des pharmacies, transmission par les établissements hébergeant des personnes âgées du nombre de personnes à vacciner, préparation des doses dans les pharmacies, puis vaccination des résidents dans un délai d'une semaine).

2.2. Indications

L'indication de l'AMM est « immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus ».

2.3. Posologie et schéma vaccinal

Personnes âgées de 16 ans et plus :

COMIRNATY® doit être administré par voie intramusculaire (IM), après dilution, selon un schéma de vaccination en 2 doses (de 0,3 mL chacune) espacées d'au moins 21 jours (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).

La voie IM doit être utilisée (le vaccin ne doit pas être infecté par voie intraveineuse, sous cutanée ou intradermique).

Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de COMIRNATY® avec les autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de vaccination. Les personnes ayant reçu une dose de COMIRNATY® doivent recevoir une seconde dose de COMIRNATY® afin que le schéma de vaccination soit complet.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de COMIRNATY® chez les enfants et adolescents âgés de moins de 16 ans n'ont pas encore été établies. Les données disponibles sont limitées.

Population gériatrique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

Grossesse

Les données étant très limitées chez la femme enceinte, l'utilisation de COMIRNATY® dans cette population doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Compte tenu du fait que l'excrétion dans le lait maternel n'est pas connue à ce jour, il est conseillé de ne pas vacciner pendant l'allaitement.

2.4. Autorisation de mise sur le marché

L'EMA a octroyé une autorisation de mise sur le marché conditionnelle, le 21 décembre 2020, par procédure centralisée (la Suède était rapporteure et la France co-rapporteure).

2.5. Comparateurs

Hors mesures barrières et de distanciation sociale mises en place pour lutter contre la Covid-19, il n'existe à ce jour aucun traitement à visée préventive ayant reçu une autorisation, ni aucun autre vaccin disponible contre la Covid-19.

D'autres vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement : à la date du 22 décembre 2020, selon la liste OMS (16), 61 candidats vaccins font l'objet d'essais cliniques et, parmi ceux-ci, 13 sont en phase III : 4 sont des vecteurs viraux non répliquatifs (vaccin d'AstraZeneca et de Janssen, vaccin russe SPUTNIK de Gamaleya et vaccin chinois de Cansino), 4 sont des vaccins inactivés (trois vaccins chinois et un vaccin indien), 2 des vaccins à ARN (vaccin de Moderna qui a obtenu une autorisation d'utilisation en urgence (EUA) le 18 décembre 2020 et le vaccin de BioNTech/Pfizer), 2 des vaccins protéiques (vaccin de Novavax et un vaccin chinois) et le dernier est un vaccin « virus like particles » VLP (vaccin de Medicago).

3. Données précliniques du vaccin BNT162b2

Les données pharmacologiques, de pharmacocinétiques et de toxicité (études *in vitro* et *in vivo*) du BNT162b2 n'ont pas été transmises à la HAS. L'évaluation de la toxicité sur le développement et la reproduction est en cours.

Un essai pré-clinique publié par Vogel *et al.* (19) a montré un effet protecteur du vaccin BNT162b2. Des groupes de six macaques rhésus mâles âgés de 2 à 4 ans ont été immunisés par voie IM avec 30 ou 100 µg de BNT162b2 ou de sérum physiologique à J0 et J21, puis ils ont été infectés 55 jours après la 2^e dose avec du SARS-CoV-2 par voie intranasale et voie intratrachéale. La vaccination prime-boost des macaques rhésus a suscité des moyennes géométriques de titres (MGT) d'anticorps neutralisant 10,2 à 18,0 fois ceux retrouvés dans le sérum de sujets convalescents. Le BNT162b2 a généré une réponse CD4+ de type Th1, avec production d'IFN γ , IL-2 et TNF- α , et presque aucune cellule CD4+ produisant de l'IL-4 n'était détectable après infection. Aucun ARN viral n'a été détecté sur des prélèvements par écouvillons nasaux et oropharyngés au 3^e jour après l'infection chez les macaques vaccinés contrairement aux animaux non immunisés, ce qui permettrait d'argumenter en faveur d'un impact possible sur la transmission.

4. Données cliniques du vaccin BNT162b2

4.1. Panorama des essais réalisés dans le cadre du développement du BNT162b2 et méthodologie de l'essai pivot

Les données transmises à ce jour à la HAS consiste en une synthèse de résultats (en date du 25/11/2020) relatifs aux 2 essais (BNT162-01 / [NCT04380701](#)) et (C4591001 / [NCT04368728](#)) menés sur le BNT162b2, d'un rapport d'étude clinique intermédiaire (en date du 3/12/2020) et d'un résumé des données cliniques relatives au BNT162b2 (en date du 3/12/2020). La date arrêtée pour le recueil des résultats est le 14/11/2020 pour ces 3 documents.

Le développement du vaccin BNT162b2 par BioNTech et Pfizer repose essentiellement sur :

- Une étude de phase I/II (BNT162-01 / [NCT04380701](#)), menée en Allemagne, sur 60 sujets, évaluant la tolérance et l'immunogénicité de deux candidats vaccins à différentes doses : le BNT162b1 codant pour le RBD et le BNT162b2 pour la protéine spike P2 S ;
- Une étude pivotale de phase I/II/III (C4591001 / [NCT04368728](#)), en cours de réalisation, randomisée versus placebo, débutée aux Etats-Unis (Phase I/II), puis étendue à différents sites aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Turquie et en Afrique du sud) (Phase II/III) et incluant 43 448 participants afin d'évaluer dans différentes sous-populations la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité vaccinale.
- Il est à noter qu'une partie des résultats relatifs à l'évaluation de BNT162b2 dans ces études ont fait l'objet de publications : Sahin *et al.* (20), Walsh *et al.* (21), et Polack *et al.* (22).

Sont rapportées dans ce document uniquement les données relatives au BNT162b2, à la dose de 30 µg qui est la dose retenue pour le développement en phase 3.

D'autres essais sont en cours⁶ (l'essai de phase 2 NCT04649021, mené en Chine, et ne recrutant pas encore et l'essai de phase 1/2 NCT04588480 mené au Japon) mais le laboratoire n'a pas fait état de résultats relatifs à ces essais et aucune publication n'a été retrouvée.

⁶ Recherche actualisée le 21/12/2020 sur [clinicaltrials.gov](#)

Tableau 2 : Résumé des essais cliniques inclus présentés dans le dossier (au 14/10/2020)

Numéro de l'essai	Phase	Candidat vaccin étudié (Dose)	Nombre de sujets	Age des sujets inclus
BNT162-01 NCT04380701 (en cours)	Phase 1/2 randomisée, en ouvert, dose croissantes	BNT162b2 (1, 3, 10, 20, 30 µg)	Phase 1: 60	Adultes (18-55 ans)
C4591001 NCT04368728 (en cours)	Phase 1/2/3 randomisée, en simple aveugle (observateur), versus placebo	Phase 1: BNT162b2 (10, 20, 30 µg) Placebo	Phase 1: 90 randomisée 4:1 (dans chaque groupe dose/age)	Phase 1: Adultes (18-55 ans, 65-85 ans)
		Phase 2: BNT162b2 (30 µg) Placebo	Phase 2: 360 randomisée 1:1	Phase 2: Adultes (18-55 ans, 65-85 ans)
		Phase 3: BNT162b2 (30 µg) Placebo	Phase 3: 43 448 randomisée 1:1 (incluant les 360 sujets de la Phase 2)	Adolescents, adultes (12-15 ans, 16-55 ans, >55 ans)

Essai C4591001

L'étude clinique C4591001 est une étude de phase 1/2/3, multicentrique, multinationale, randomisée, contrôlée contre placebo, en aveugle, avec recherche de dose, sélection de candidats vaccins et étude d'efficacité chez des personnes en bonne santé.

L'étude se compose de deux parties : une phase 1 pour identifier le candidat vaccin le plus approprié (BNT162b1: un ARNm codant pour le site de liaison au récepteur (RBD) de la protéine Spike et BNT162b2: un ARNm codant pour la protéine S entière (spike) mutée) et la dose optimale; puis une phase 2/3 avec le BNT162b2 :

- Sous forme de schéma vaccinal à 2 doses (séparées par 21 jours) ;
- A différents niveaux de dose dans la phase 1 ;
- Dans 3 groupes d'âge (Phase 1 : 18 à 55 ans, 65 à 85 ans ; Phase 2 : ≥18 ans [stratifiés en 18-55 et >55-85 ans] ; Phase 3 : ≥12 ans [stratifiés en 12-15, 16-55, ou >55 ans]).

La date d'extraction des données du 14 novembre 2020 correspond à la date à laquelle un nombre pré-spécifié minimal de 164 cas de Covid-19 confirmés avait été rapporté. Les données présentées ci-après correspondent aux données disponibles à la date du 14 novembre 2020, avec un suivi médian de deux mois après la seconde dose de vaccination. Cette étude est toujours en cours, afin d'évaluer la tolérance et la persistance de l'efficacité vaccinale du BNT162b2.

Tableau 3 : Méthodologie de l'étude pivotale C4591001 /

Référence	A Phase 1/2/3 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy of RNA Vaccine Candidates Against Covid-19 in Healthy Individuals6 / NCT04368728 (phase 1/2/3)
Type d'étude	Essai de phase 1/2/3, randomisé, multicentrique, contrôlé contre placebo, avec observateur en aveugle.
Objectifs principaux de l'étude	<p>Phase I : Evaluer le profil de tolérance des candidats vaccins BNT162 chez des adultes sains après l'administration d'une ou deux doses de vaccin.</p> <p>Phase II/III :</p> <p>Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY® contre la Covid-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la seconde dose chez des sujets naïfs de la Covid-19 avant la vaccination</p> <p>Evaluer l'efficacité vaccinale de COMIRNATY® contre la Covid-19 confirmée, 7 jours après l'administration de la seconde dose chez des sujets naïfs ou non de la Covid-19 avant la vaccination</p> <p>Définir le profil de tolérance chez les 360 premiers sujets randomisés (phase 2)</p> <p>Définir le profil de tolérance de COMIRNATY® chez tous les sujets randomisés en phase 2/3</p> <p>Définir le profil de tolérance de COMIRNATY® chez les sujets âgés de 12 à 15 ans inclus dans la phase 3</p>
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 29 avril (phase 1), 27 juillet 2020 (phase 3) / Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 24 Août (phase 1 immunogénicité et tolérance 1 mois après la seconde dose), 14 novembre 2020 (phase 2/3, étude toujours en cours)</p> <p>Etude de phase 1/2 conduite aux Etats-Unis / Etude de phase 3 conduite dans 152 centres dans 6 pays (Etats-Unis, Allemagne, Turquie, Afrique du Sud, Brésil, Argentine). La durée de suivi de l'étude prévue est de 26 mois, cette durée pourra être inférieure pour les sujets ayant participé à la phase I et non évalués au cours de la phase 2/3.</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Sujets âgés de 18 à 55 ans et de 65 à 85 ans (phase 1), ou de 12 ans et plus (phase 2/3) au moment de la randomisation (les sujets < 18 ans ont été inclus à la suite d'un amendement au protocole et n'ont donc pas été inclus lors de la phase 2). Les sujets < 18 ans ne pouvaient pas être inclus dans l'étude dans l'UE.</p> <p>Les sujets en bonne santé présentant une maladie stable préexistante, définie comme une maladie ne nécessitant aucun changement significatif de traitement ou d'hospitalisation pour une aggravation de la maladie dans les 6 semaines précédant l'inclusion, pouvaient être inclus. Pour que l'étude de phase 3, l'inclusion de sujets avec une infection chronique stable par le VIH, le VHC ou le VHB était possible.</p> <p>Phase 2/3 uniquement : sujets qui, selon l'investigateur, présentaient un risque plus élevé de contracter la Covid-19 (par exemple : utilisation des transports en commun, travailleurs essentiels de première ligne...).</p>
Principaux critères de non-inclusion	<p>Antécédent de réaction indésirable grave liée à l'administration d'un vaccin et/ou réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) à un des composants de l'étude</p> <p>Prise de médicaments destinés à prévenir la Covid-19,</p>

	<p>Femmes enceintes ou allaitant</p> <p>Immunodéficience connue ou suspectée ou traitement immunosuppresseur, Diathèse hémorragique ou état hémorragique qui contre-indiquerait l'injection intramusculaire</p> <p>Phase 1 / 2 : Infection connue par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB)</p> <p>Phase 1 : Sujets à risque d'infection grave par la Covid-19 (HTA, diabète, maladie pulmonaire chronique, asthme, tabagisme actif, ATCD de tabagisme dans l'année précédente, maladie chronique hépatique, IR de stade 3 ou supérieure, IMC>30 kg/m2, sous traitement immunosuppresseur dans les 6 mois à venir et sujets ayant une activité professionnelle à haut risque d'exposition au SARS-CoV-2 (professionnels de santé, personnel aux urgences...)</p> <p>Maladie auto-immune, prise régulière de corticoïdes inhalés.</p> <p>Test sérologique détectant des IgG et/ou des IgM du SARS-CoV-2 lors de l'inclusion, RT-PCR positive au SARS-CoV-2 sur prélèvement nasal dans les 24h précédant l'administration du vaccin, Antécédent de diagnostic clinique (basé sur les signes/ symptômes de COVID-19 uniquement, si un résultat de PCR-SARS-CoV-2 n'était pas disponible) ou virologique (basé sur les signes/ symptômes de COVID-19 et un résultat positif de PCR-SARS-CoV-2) de COVID-19.</p>
Schéma de l'étude	<p>La phase 2 incluait les 360 premiers sujets inclus pour analyser l'immunogénicité 1 mois après la 2ème dose et la tolérance 7 jours après la 2ème dose (ces sujets étaient également inclus dans les analyses de la phase 3). Au cours de la phase 1, le sérum de 38 sujets âgés de 18 à 83 ans ayant eu une infection par la COVID-19 confirmée et convalescents a été collecté (prélèvement au moins 14 jours après un diagnostic par PCR).</p> <p>Au cours de la phase : stratification par âge (phase 2 : 18-55 et >55-85 ans, phase 3 : 12-15 ans, 16-55 ans, ou >55 ans). Un suivi jusqu'à 24 mois après la 2^e dose est prévu dans le protocole (visites de suivi à 1, 6, 12 et 24 mois après la dose2).</p>
Traitements étudiés	<p>Phase 1 : sujets divisés en deux groupes d'âge : 18 à 55 ans et 65 à 85 ans. Des doses de 10 µg, 20 µg, ou 30 µg de BNT162b1 ou BNT162b2 (ou placebo, randomisation 4:1) dans chaque groupe d'âge, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 19 à 23 jours. Un groupe de sujets de 18 à 55 ans recevaient 100-µg de BNT162b1 ou de placebo. Le BNT162b2 à la dose de 30 µg a été sélectionné à la fin des essais de phase 1.</p> <p>Au cours de la phase 2/3, les sujets étaient randomisés (1 :1) et recevaient le candidat vaccin BNT162b2 à la dose de 30 µg, COMIRNATY® ou un placebo, avec un schéma vaccinal de deux doses espacées de 21 jours.</p>
Critère de jugement principal	<p>Phase 1 : Survenue des événements indésirables locaux (rougeur, gonflement ou douleur au site d'injection) ou systémique (fièvre, céphalée, fatigue, frissons, vomissements, diarrhée, douleur musculaire ou douleur articulaire) sollicités, des événements indésirables et des événements indésirables graves.</p> <p>Phase 2/3 :</p> <p>Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique,</p> <p>Incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique.</p>
Critères de jugement secondaires	<p>Phase 1: Titres en anticorps neutralisants, taux d'IgG S1 et RBD</p> <p>Phase 2/3:</p>

	<p>Incidence de cas confirmés de la COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 14ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique,</p> <p>Incidence de cas confirmés graves de COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter des 7ème et 14ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique,</p> <p>Incidence de cas confirmés graves, selon les critères du Center for Disease Control, de COVID-19 pour 1000 personnes-années, à compter des 7ème et 14ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets avec et sans infection antérieure par la COVID-19, attestée par dosage sérologique ou virologique,</p> <p>Montrer la non-infériorité de la réponse immunitaire chez des sujets de 12 à 15 ans comparativement aux sujets de 16 à 25 ans, d'après les titres en anticorps neutralisants SARS-CoV-2, chez des sujets sans test sérologique ou virologique au SARS-CoV-2 positif.</p>
<p>Définition des cas de COVID-19</p>	<p>Un cas de COVID-19 confirmé était défini par la présence d'au moins un des symptômes suivants de SARS-CoV-2 et une PCR positive dans les 4 jours précédents ou suivants, la période symptomatique : fièvre, survenue d'une nouvelle/augmentation d'une toux, nouvel essoufflement ou essoufflement accru, frissons, nouvelles douleurs musculaires ou augmentation des douleurs, perte soudaine de l'odorat ou du goût, mal de gorge, diarrhée, vomissement, (pour l'analyse d'un critère secondaire les symptômes suivants ont été ajoutés, conformément aux symptômes définis par le CDC : fatigue, céphalée, congestion nasale/rhinorrhée ou nausée.)</p> <p>Un cas de COVID-19 confirmé grave était défini par la présence d'un cas de COVID-19 confirmé et la présence d'au moins un des symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Signes cliniques au repos indiquant une maladie systémique grave (fréquence respiratoire ≥ 30 respirations par minute, fréquence cardiaque ≥ 125 battements par minute, SpO2 $\leq 93\%$ au niveau de la mer, ou PaO2/FiO2 < 300 mm Hg) - Insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant un débit d'oxygène élevé, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une technique de circulation extracorporelle) ; - Etat de choc (PAS < 90 mm Hg, PAD < 60 mm Hg, ou nécessitant des vasopresseurs) ; - Dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu significatif ; - Admission dans une unité de soins intensifs ; - Décès. <p>Par ailleurs, les sujets asymptomatiques avec une séroconversion positive au SARS-CoV-2 sans symptômes comprenaient les sujets ayant une test sérologique positif alors qu'ils disposaient précédemment d'un test sérologique négatif.</p>
<p>Taille de l'échantillon</p>	<p>La taille de l'échantillon pour la phase 1, ne repose sur aucune hypothèse statistique. La phase 1 comprenait 15 sujets par groupe (rapport de randomisation de 4:1 de sorte que 12 sujets recevaient le vaccin actif et 3 le placebo); 13 groupes de vaccin ont été étudiés, soit un total de 195 sujets.</p> <p>Pour la phase 2/3, en faisant l'hypothèse d'une efficacité vaccinale de 60% après l'administration de la seconde dose, il a été estimé qu'un total d'environ 164 cas confirmés de COVID-19 permettrait avec une puissance de 90% de conclure à une efficacité vaccinale $> 30\%$. Ce résultat serait obtenu avec 17600 participants évaluable par groupe ou 21 999 personnes ayant reçu le vaccin, randomisées avec un rapport de 1:1, pour un échantillon total de 43 998 personnes, en supposant un taux de survenue de la COVID-19 de 1,3 % par an dans le groupe placebo. Six mois seraient nécessaires afin de disposer de 164 cas en</p>

supposant que 20 % des sujets, ne seraient pas évaluables. Si l'incidence de la COVID-19 était plus élevée, l'obtention des 164 cas pourrait être obtenue plus rapidement.

Il a été estimé que 2000 sujets âgés de 12 à 15 ans seraient inclus dans l'étude de phase 3.

Il était attendu d'avoir une proportion de sujets âgés de 55 ans et plus >40%.

Méthode d'analyse des résultats

Dans la phase 2/3, l'efficacité vaccinale était définie ainsi : $EV=100x(1-RTI)$. Le RTI est le ratio des taux d'incidence de premier cas COVID-19 confirmés dans le groupe COMIRNATY® et dans le groupe placebo.

L'évaluation de l'EV est basée sur les probabilités postérieures d' $EV1 > 30\%$ et $EV2 > 30\%$. EV1 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez les participants sans preuve d'infection avant la vaccination, et EV2 représente l'EV prophylactique de COMIRNATY® contre les cas de COVID-19 confirmés chez tous les sujets après la vaccination.

Pour les sujets ayant plusieurs cas confirmés, seul le premier cas contribuait au calcul de l'EV pour chaque hypothèse. EV1 et EV2 sont évaluées de manière séquentielle pour limiter l'erreur globale de type 1 à 2,5%. L'EV est démontrée s'il y a suffisamment de preuves (probabilité postérieure) que l'EV soit >30%, ou qu'EV1 et EV2 soient toutes deux >30%. L'évaluation pour l'analyse principale est basée sur une probabilité postérieure en utilisant un modèle bayésien.

Quatre analyses intermédiaires (AI) étaient initialement prévues après la survenue de 32, 62, 92 et 120 événements. Seul le premier critère principal était évalué au cours de l'AI. - L'analyse finale devait inclure 164 cas de COVID-19 confirmés. L'erreur de type 1 a été fixée à 2,5%, pour l'analyse des critères principaux et secondaires. La non-infériorité de la réponse immunitaire chez les sujets âgés de 12 à 15 ans comparativement aux sujets âgés de 16 à 25 ans est démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95% des MGR (Moyennes géométriques des rapports des MGT) > 0,67.

Population d'analyse

- population d'immunogénicité évaluable dose 1 (ou 2) : sujets randomisés ayant reçu 1 dose de (ou 2) vaccin, et ayant au moins un résultat d'immunogénicité disponible après la dose 1 (ou dose 2), et sans déviation majeure au protocole.
- population d'efficacité totale : 1- sujets randomisés, ayant reçu au moins une dose de vaccination. 2- sujets randomisés, ayant reçu les deux doses de vaccination.
- **population d'efficacité évaluable : sujets randomisés, ayant reçu toutes les doses prévues conformément au protocole en fonction de leur groupe de traitement, et sans violation majeure au protocole**, utilisée pour évaluer l'ensemble des critères principaux de la phase 2/3
- population de tolérance : sujets ayant reçu au moins une administration de solution saline ou de candidat vaccin.

L'analyse des critères secondaires a été réalisée dans la population d'efficacité totale et la population d'efficacité évaluable.

Les données des sujets atteints du VIH sont incluses dans les caractéristiques démographiques détaillées ci-après mais n'ont pas été incluses pour l'analyse d'efficacité et de tolérance.

L'intégralité du protocole de l'étude est consultable sur le site du laboratoire Pfizer : https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf (23)

4.2. Immunogénicité

Des études sur l'immunogénicité ont été menées dans la phase 1 de l'essai BNT162-01 (cf. Annexe 1) et dans les phases 1 et 2 de l'essai C4591001 (cf. Annexe 2).

Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénicité

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases 1 et 2 montre que le vaccin BNT162b2, administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 30 µg à un intervalle de 21 jours, induit une réponse humorale, d'anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2 et d'IgG anti-S1 et anti-RBD, chez les sujets jeunes et les sujets âgés. Cette réponse est généralement plus élevée chez les sujets jeune que chez les sujets âgés.

Les IgG anti-S1 et anti-RBD sont induits dès la première dose de BNT162b2(J21), mais les anticorps neutralisants n'apparaissent qu'à J28. La réponse humorale augmente après la 2e dose et perdure 30 jours après (n=180) (et jusqu'à 63 jours après la 2e dose sur un faible effectif, n=12). A noter cependant qu'à ce jour aucun corrélat immunologique de protection n'a été établi pour la Covid-19.

Dans les deux groupes d'âge, le candidat vaccin BNT162b2 a induit des MGT d'anticorps neutralisants plus élevées que chez des sujets ayant eu une infection par la Covid-19 confirmée et convalescents.

Des données exploratoires de la réponse cellulaire en phase 1 montre que la vaccination par BNT162b2 induit une réponse lymphocytaire T CD4+ de type Th1 et T CD8+ spécifiques de la protéine S.

Un effet anamnétique de la réponse humorale est observé chez les personnes présentant des antécédents de Covid-19 (symptômes de Covid-19, RT-PCR positive ou sérologie positive) (mais sur un très faible effectif, n=3).

Le protocole des phases 1 et 2 de l'étude C4591001 indique que des mesures exploratoires d'immunogénicité sont planifiées à 6 mois, 12 et 24 mois.

Aucune donnée immunologique n'est disponible chez des populations vaccinées présentant une comorbidité, une obésité ou une immunodépression, ni chez les 12-15 ans/16-17 ans.

La réponse immunitaire chez les personnes ayant présenté une Covid-19 symptomatique malgré la vaccination (échecs vaccinaux) en phase 3 n'a pas été caractérisée.

4.3. Efficacité Vaccinale (essai pivot de phase 2/3)

L'efficacité vaccinale (EV) du vaccin BNT162b2 a été étudiée dans un essai clinique pivot de phase II/III, conduit dans 152 centres aux Etats-Unis, en Argentine, au Brésil, en Afrique du Sud, en Turquie et en Allemagne (22). L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'innocuité, la tolérance, l'immunogénicité et l'EV du BNT162b2 à 30 µg en 2 doses séparées de 21 jours, sur **l'incidence de cas virologiquement confirmés (par culture ou PCR) de Covid-19 pour 1 000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, chez des sujets sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

Un co-critère principal portait sur l'incidence de cas confirmé de la Covid-19 pour 1000 personnes-années, à compter du 7ème jour suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin, **chez des sujets avec et sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

4.3.1. Population incluse dans l'analyse finale du critère principal

43 651 participants ont été randomisés avant le 14 novembre 2020. Pour les participants qui ont été exclus de l'évaluation de la population d'efficacité, la raison la plus fréquente était qu'ils n'avaient pas reçu toutes les vaccinations ou n'ont pas reçu la dose 2 dans la fenêtre prédéfinie (c'est-à-dire entre 19 à 42 jours après la 1ère dose) : 1 550 (7,1 %) participants dans le groupe vaccin et 1 561 (7,2 %) dans le groupe placebo, soit 3 111 (7,1 %) participants au total.

Par ailleurs 311 participants (1,4 %) dans le groupe BNT162b2 et 60 participants (0,3%) dans le groupe placebo ont été exclus pour avoir présenté des écarts au protocole importants le 7ème ou avant le 7ème jour après la dose 2. Les principales raisons de ces écarts au protocole sont des erreurs de dosage ou d'administration.

En dehors des écarts au protocole, les proportions de participants exclus dans les populations d'efficacité étaient similaires dans les deux groupes de l'essai (vaccin et placebo).

Au total, **36 621 participants** (83,9 % des sujets randomisés) sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2^e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et avec un suivi d'au moins 7 jours après la seconde dose constituaient la **population d'analyse principale du critère d'efficacité.**

Une analyse de sensibilité a été menée incluant 3 614 participants supplémentaires avec preuve sérologique ou virologique d'infection antérieure (cette population additionnelle représentant 9 % des 40 137 participants inclus au total pour cette analyse).

Dans la population de 36 621 sujets, l'âge médian était de 52 ans, avec des sujets âgés de 12 à 91 ans, et 50,6 % des participants étaient des hommes. Les groupes d'âge les plus jeunes (jusqu'à 55 ans inclus) et les plus âgés (de plus de 55 ans) représentaient respectivement 57,5 % et 42,6 % des participants.

La description des sujets inclus dans cette population ne comporte ni la répartition des comorbidités et ni l'indice de masse corporelle (IMC). Ceux-ci sont détaillés dans l'analyse de tolérance.

Note : les sujets VIH (N=120) sont inclus dans les caractéristiques démographiques (et représentent 0,3 % des participants, également répartis entre les 2 groupes) mais ne sont pas inclus dans les analyses d'efficacité et de tolérance.

Dans chaque groupe d'âge, les caractéristiques démographiques étaient similaires entre les groupes BNT162b2 et placebo, selon les groupes d'âge, le sexe, l'origine ethnique, le pays de résidence et le statut de base par rapport au SARS-CoV-2.

A noter que la population prise en compte pour la tolérance comprenait 283 participants âgés de 16 ou 17 ans (l'effectif n'est pas indiqué pour la population principale d'efficacité).

La durée médiane de suivi était d'environ 1,5 mois (calcul sur la base du nombre de personnes années à risque et le nombre de participants inclus).

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets inclus (population d'efficacité)

	Vaccin BNT162b2 N=18 242 %	Placebo N=18 379 %	Total N=36 621
Sexe			
Masculin	9 318 (51,1%)	9 225 (50,2%)	18 543 (50,6%)
Féminin	8 924 (48,9%)	9 154 (49,8%)	18 078 (49,4)
Pays			
Argentine	2 561 (14,0%)	2 539 (13,8%)	5 100 (13,9%)
Brésil	1 232 (6,8%)	1 223 (6,7%)	2 455 (6,7%)
Allemagne	121 (0,7%)	126 (0,7%)	247 (0,7%)
Afrique du Sud	287 (1,6%)	279 (1,5%)	566 (1,5%)
USA	14 041 (77,0%)	14 212 (77,3%)	28 253 (77,1%)
Groupes d'âge			
12-15 ans	46 (0,3%)	42 (0,2%)	88 (0,2%)
16-55 ans	10 428 (57,2%)	10 507 (57,2%)	20 935 (57,2%)
>55 ans	7 768 (42,6%)	7 830 (42,6%)	15 598 (42,6%)
ou ≥65 ans	3 980 (21,8%)	4 038 (22,0%)	8 018 (21,9%)
Age à la vaccination			
Moyenne	50,6 (15,70)	50,4 (15,81)	50,5 (15,76)
Médiane	52,0	52,0	52,0
Min, Max	12 - 89	12 - 91	12 - 91

4.3.1.1. Résultats sur le critère de jugement principal

Lors de l'analyse finale principale, parmi les participants ayant reçu les deux injections de vaccin et n'ayant pas d'antécédent d'infection à SARS CoV-2, avec un cut-off au 14/11/2020, 8 cas de Covid-19 ont été diagnostiqués dans le bras vaccin versus 162 dans le bras placebo, soit une EV de 95,0% (IC95)⁷=[90,3-97,6]). La probabilité pour que l'EV soit supérieure à 30% était supérieure à 0,999.

Les courbes d'incidence cumulative des premiers cas de Covid-19 après la dose 1 semble montrer que l'efficacité vaccinale débute vers le 12^e jour après la première dose.

Tableau 5 : Efficacité vaccinale du BNT162b2 dans l'analyse finale dans la population des sujets sans infection antérieure par la Covid-19, attestée par dosage sérologique ou virologique (cut-off au 14/11/2020)

Critère d'EV retenu	BNT162b2 30 µg N=18 198		Placebo N= 18 325		Efficacité % (IC95%)***	P(EV)>30%
	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**	Nombre de cas (%)	Temps de suivi* N sujets à risque**		
Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2ème dose	8 (0,050%)	2.214 (17411)	162 (0,999%)	2.222 (17511)	95,0% (90,3-97,6)	>0.9999

*Temps de suivi pour 1000 personnes-années : le délai de surveillance des cas Covid-19 est de 7 jours après la deuxième dose jusqu'à la fin de la période de surveillance

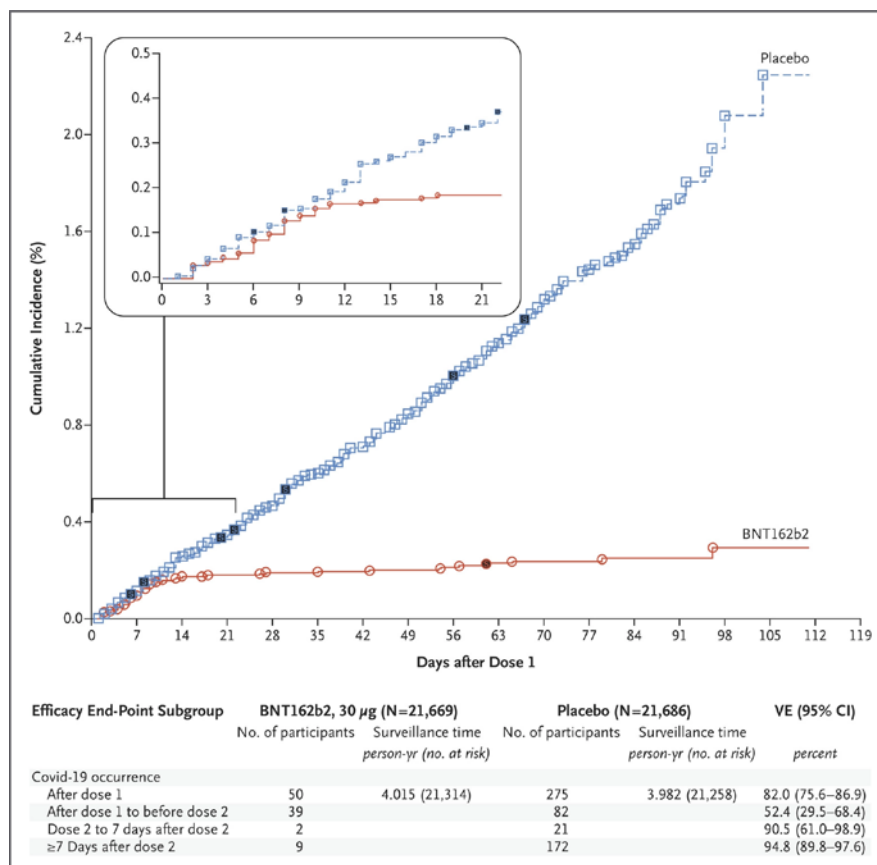
**Nombre de sujets pour cette analyse.

***Intervalle de confiance d'après la méthode statistique de Clopper-Pearson ajusté sur le temps de surveillance

⁷ L'intervalle de crédibilité est utilisé dans les statistiques bayésiennes. Il est apparenté à l'intervalle de confiance.

Figure 1 : Courbes d'incidence cumulée du 1er cas de Covid-19 confirmé après l'administration de la première dose – population d'efficacité totale

(figure extraite du dossier CTV transmis par le laboratoire Pfizer)



4.3.1.2. Résultats sur les objectifs secondaires dans l'analyse finale (cut-off au 14/11/2020)

Un certain nombre de cas confirmés de Covid-19 ne sont pas capturés dans l'analyse principale notamment car ils se sont produits moins de 7 jours après la dose 2.

Les analyses sur les critères de jugement secondaires montrent :

- ➔ Une efficacité vaccinale similaire quel que soit le statut antérieur par rapport au SARS-CoV-2, avec une EV de 94,6% (IC95%=[89,9-97,3]) parmi l'ensemble des sujets de l'essai : 9 cas de Covid-19 ont été diagnostiqués dans le groupe vaccin et 169 dans le groupe placebo, à partir du 7ème jour après la deuxième dose.
- ➔ Dans l'analyse tenant compte des événements apparaissant à tout moment après la première dose, indépendamment des signes d'infection avant ou pendant le schéma de vaccination. Parmi ces participants, 50 cas de Covid-19 sont survenus après la 1ère dose dans le groupe vaccin contre 275 cas dans le groupe placebo
- ➔ Dans le groupe BNT162b2, la plupart des cas sont survenus avant la seconde dose. Parmi les sujets ayant reçu la 1ère dose, l'EV est de 52,4% (IC95%=[29,5-68,4]), entre J0 et J28.

Tableau 6 : Résultats de l'analyse finale (cut-off au 14/11/2020) sur les critères de jugement secondaires

Populations	Critère	BNT162b2 30 µg		Placebo		Efficacité % (IC95%)	P(EV)>30%
		n (%) N sujets inclus	Temps de suivi(1) N sujets à risque	n (%) N sujets inclus	Temps de suivi(1) N sujets à risque		
Sujets avec ou sans infection antérieure N=40 137	1er épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2ème dose	N=19 965		N=20 172			
		9* (0,050%)	2.332 (18 559)	169 (0,999%)	2.345 (18 708)	94,6% (89,9-97,3)	>0.9999
Ensemble des sujets ayant reçu la 1ère dose N=43 355		N=21 669		N=21 686			
	1er épisode de Covid-19**	50	4.015 (21 314)	275	3.982 (21 258)	82,0% (75,6-86,9)	NC
	Après la dose 1 et avant la dose 2	39		82		52,4% (29,5-68,4)	NC
	Après la dose 2 et jusqu'au 7ème jour	2		21		90,5% (61,0-98,9)	NC
	A partir du 7ème jour après la dose 2	9		172		94,8% (89,8-97,6)	NC

* A noter que ce critère comporte également les statuts inconnus : ce point est important à prendre en compte pour l'interprétation des résultats car 5 des infections relevées dans le groupe placebo sont le fait de sujet dont le statut par rapport à une infection antérieure est inconnu à l'inclusion.

** Après la dose 1 = total des cas de Covid-19 survenus dans ce groupe

4.3.1.3. Résultats par sous-groupes en fonction de l'âge et de critères socio-démographiques dans l'analyse finale (cut-off au 14/11/2020) parmi la population des sujets avec ou sans infection antérieure

Des analyses selon les sous-groupes d'âge et les comorbidités ont été réalisées à titre exploratoire. Pour ces analyses, les personnes « à risque » étaient définies comme ayant au moins une des catégories d'indice de comorbidité de Charlson ou présentant une obésité (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²).

Ces analyses effectuées montrent des niveaux d'efficacité vaccinale proches de l'estimation de l'EV globale, pour tous les sous-groupes étudiés, notamment chez les personnes de 65 ans ou plus (EV = 94,7 % avec IC95%=[66,8-99,9]), et, pour ce groupe d'âge, chez celles présentant également un risque supplémentaire associé (EV = 91,7%, [IC95%=44,2-99,8]).

Chez les plus de 75 ans, l'EV était de 100 % (0 cas dans le groupe vaccin versus 5 cas dans le groupe placebo; avec un IC95%=[-13,1-100]).

L'efficacité vaccinale chez les sujets de 12 à 17 ans n'a pu être estimée du fait de l'absence de cas de Covid-19 dans chacun des deux groupes.

Par ailleurs, dix cas graves de COVID-19 sont survenus après la première dose : 1 cas dans le groupe vacciné et 9 cas dans le groupe placebo. La sévérité était définie comme la présence au repos d'un RR \geq 30 respirations par minute, une FC \geq 125 battements par minute, une SpO2 \leq 93% en air ambiant au niveau de la mer, ou un rapport PaO2 / FiO2 $<$ 300 mm Hg) ; une insuffisance respiratoire. Par ailleurs, 3 participants sur les 9 sévères du groupe placebo ont été admis en réanimation. Le cas de Covid-19 sévère dans le groupe vacciné est survenu 7 jours ou plus après la dose 2 et, dans le groupe placebo, 4 cas sont survenus entre les 2 doses, 1 cas entre la dose 2 et moins de 7 jours après la dose 2 et 4 autres cas à partir de 7 jour après la dose 2 L'analyse statistique de l'EV sur les cas de Covid-19 sévère n'a pu être menée avec une puissance suffisante du fait du faible nombre de cas répertoriés (efficacité de 88,9% [IC95%=(20,1 ; 97,7)]).

Il n'a pas été effectué d'analyse spécifique sur la population des sujets avec antécédents d'infection antérieure à SARS-CoV-2 ; l'analyse a compilé les 2 populations (avec ou sans infection antérieure). Par ailleurs, l'interprétation des résultats regroupant les deux populations (quel que soit leurs antécédents d'infection antérieure par le SARS-CoV-2) est compliquée par le fait que dans le bras placebo, 5 cas de Covid-19 sur les 7 déclarés sont survenus chez des sujets au statut inconnu.

Tableau 7 : Analyses exploratoires de l'EV en fonction des caractéristiques socio-démographiques, de l'âge et de la présence de comorbidités

	BNT162b2 30 µg		Placebo		Efficacité vaccinale % (IC 95 %)
	n (%) N sujets inclus	Suivi pour 1000 PA N sujets à risque	n (%) N sujets inclus	Suivi pour 1000 PA N sujets à risque	
1er épisode de Covid-19 confirmé par PCR au moins 7 jours après la 2ème dose					
Sujets avec ou sans infection antérieure N=36 523	N=18 198 8 (0,044%)	2,214 (17 411)	N= 18 325 162 (0,884%)	2,222 (17 511)	95,0% (90,0-97,9)
Groupes d'âge					
12-15 ans	0	0,000 (14)	0	0,000 (13)	NE
16-17 ans	0	0,002 (52)	0	0,003 (55)	NE
18-64 ans	7	1,703 (13497)	143	1,708 (13563)	95,1 (89,6-98,1)

	BNT162b2 30 µg		Placebo		
65-74 ans	1	0,406 (3074)	14	0,406 (3095)	92,9 (53,1-99,8)
≥75 ans	0	0,102 (774)	5	0,106 (785)	100,0 (-13,1-100)
Sexe					
Homme	3	1,124 (8875)	81	1,108 (8762°)	96,4 (88,9-99,3)
Femme	5	1,090 (8536)	81	1,114 (8749)	93,7 (84,7-98,0)
Pays					
-Argentine	1	0,351 (2545)	35	0,346 (2521)	97,2 (83,3-99,9)
-Brésil	1	0,119 (1129)	8	0,117 (1121)	87,7 (8,1-99,7)
-USA	6	1,732 (13359)	119	1,747 (1121)	94,9 (88,6-98,2)
Personnes à risque*					
Oui	4	1,025 (8030)	86	1,025 (8029)	95,3 (87,7-98,8)
Non	4	1,189 (9381)	76	1,197 (9482)	94,7 (85,9-98,6)
Groupe d'âge et à risque*					
16-64 ans et non à risque	4	0,962 (7671)	69	0,964 (7701)	94,2 (84,4-98,5)
16-64 ans et à risque	3	0,744 (5878)	74	0,746 (5917)	95,9 (87,6-99,2)
≥65 et non à risque	0	0,227 (1701)	7	0,233 (1771)	100,0 (29,0-100,0)
≥65 et à risque	1	0,281 (2147)	12	0,279 (2109)	91,7 (44,2-99,8)
Obésité**					
Oui	3	0,763 (6000)	67	0,782 (6103)	95,4 (86,0-99,1)
Non	5	1,451 (11406)	95	1,439 (11404)	94,8 (87,4-98,3)

	BNT162b2 30 µg		Placebo		
Groupes d'âge et obésité					
16-64 ans et non obèse	4	1,107 (8811)	83	1,101 (8825)	95,2 (87,4-98,7)
16-64 ans et non obèse	3	0,598 (4734)	60	0,609 (4789)	94,9 (84,4-99,0)
≥65 et non obèse	1	0,343 (2582)	12	0,338 (2567)	91,8 (44,5-99,8)
≥65 et obèse	0	0,165 (1265)	7	0,173 (1313)	100,0 (27,1-100,0)

* Personne à risque = personne présentant au moins 1 au score de Charlson (score incluant 17 pathologies avec des poids différents – allant de 1 à 6 – pour un score maximal de 29)

** Obésité défini par un IMC ≥ 30 kg/m²

Conclusions sur l'efficacité

Les résultats de l'étude pivot permettent donc de conclure à l'efficacité de 95 % [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, **sans preuve sérologique ou virologique (jusqu'à 7 jours après la 2e dose) d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2.**

Dans le groupe vacciné la majorité des infections surviennent dans les 12 premiers jours après vaccination.

Cette efficacité semble similaire quels que soient :

- l'âge des sujets, avec notamment une efficacité chez les personnes de 65 ans ou plus de 94,7% (IC95%=[66,8-99,9]) ;
- leur sexe;
- leur IMC ;
- et la présence ou non de comorbidités associées.

Il est cependant difficile de conclure, du fait d'un problème de puissance de l'essai, sur l'efficacité du vaccin BNT162b2 chez les personnes de 75 ans et plus, sur les cas de Covid-19 grave, mais l'absence de forme sévère plaide pour une absence d'effet de type ADE (antibody-dependent enhancement).

A ce stade, les données ne permettent pas d'affirmer l'impact de la vaccination par le BNT162b2 sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni sur la mortalité. On note toutefois un effet sur l'incidence des formes sévères (efficacité de 88,9% [IC95%=(20,1 ; 97,7)]).

Les données de cet essai ne permettent pas d'évaluer l'efficacité vaccinale sur le risque d'infection ou la transmission.

4.4. Tolérance

La tolérance du vaccin BNT162b2 a été évaluée dans les phases 1 de l'essai BNT162-01 (cf. Annexe 3) et de l'essai C4591001 (cf. Annexe 4).

Conclusion sur la tolérance des phases 1

Au vu de l'ensemble des données de phase 1 tirées de l'essai BNT162-01 et de l'essai C4591001, le profil de tolérance du vaccin BNT162b2 apparaît globalement satisfaisant que ce soit dans le groupe âgé de 18 à 55 ans ou dans le groupe âgé de 65 à 85 ans. Les manifestations locales et évènements systémiques sont généralement d'intensité légères et moins fréquents dans le groupe plus âgé comparativement au groupe plus jeune, et ont tendance à augmenter avec le nombre de doses. La plupart des manifestations locales et systémiques présentait un pic à J2 après vaccination et se résolvaient en quelques jours.

4.4.1. Résultats de la phase 2/3 de l'essai C4591001

Les analyses de tolérance de la phase 2/3 sont complexes à appréhender car les effectifs des populations analysées sont variables en fonction de la période considérée pour le suivi : 7 jours après l'injection de chaque dose, suivi après la 2e dose (médiann de 2 mois ou d'au moins 2 mois), ou encore selon un suivi variable après la 1ère dose en considérant tous les sujets inclus), ou en fonction des tranches d'âge considérées.

Les caractéristiques démographiques des sujets ayant bénéficié d'un suivi médian de 2 mois (N=37 706) sont décrites en Annexe 6.

Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection

La tolérance locale a été spécifiquement évaluée sur une population de 8 183 participants âgés de plus de 12 ans, incluant les 360 participants de la phase 2, avec au moins 500 participants par pays. Cette réactogénicité du vaccin BNT162b2 a été recueillie via un journal numérique durant les 7 jours après chaque injection (selon des évènements locaux sollicités, à savoir la douleur / le gonflement au point d'injection et la rougeur), sauf pour les adolescents de 16 et 17 ans. Des EI systémiques et le recours à des antipyrétiques ou antalgique ont également été sollicités et recueillis pendant les 7 jours suivant l'injection.

La douleur au point d'injection est la manifestation locale la plus fréquemment rapportée dans les deux groupes d'âge, mais plus fréquemment chez les sujets de 18-55 ans que chez les sujets de plus de 55 ans, à une fréquence similaire après la première dose comparativement à après la deuxième dose (83,1% vs 77,8%) que ce soit pour le groupe jeune, ou le groupe plus âgé (71,1% vs 66,1%).

Chez les participants vaccinés par BNT162b2 les manifestations locales surviennent après chaque dose entre le 1er et le 3e jour (J1 étant le jour de la vaccination) et se résolvent en 1 à 2 jours, ceci de façon similaire quel que soit le groupe d'âge.

Un focus sur les manifestations locales et les événements systémiques survenus dans les 7 jours après chaque injection chez les 12-15 ans est disponible en annexe 5.

Les **événements systémiques** rapportés via le journal numérique pendant les 7 jours suivant chaque injection (N=8 183), sont en général plus fréquents et plus sévères dans le groupe des 18-55 ans que dans le groupe plus âgé, la fréquence et la sévérité augmentant avec le nombre de dose (dose 1 vs dose 2).

Tableau 8 : Principaux événements systémiques sollicités sur 7 jours après chaque injection survenant chez les 18-55 ans et chez les plus de 55 ans, vaccinés par BNT162b2 ou par placebo

	BNT162b2				Placebo			
	18-55 ans		> 55 ans		18-55 ans		> 55 ans	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Fatigue	47,4%	59,4%	34,1%	50,5%	33,4%	22,8%	22,6%	16,8%
Céphalée	41,9%	51,7%	25,2%	39,0%	33,7%	24,1%	18,1%	13,9%
Douleur musculaire	21,3%	37,3%	13,9%	28,7%	10,8%	8,2%	8,3%	5,3%
Frissons	14,0%	31,5%	6,3%	22,7%	6,4%	3,8%	3,2%	2,8%
Douleur articulaire	11,0%	21,9%	8,6%	18,9%	6%	5,2%	6,1%	3,7%
Fièvre	3,7%	15,8%	1,4%	10,9%	0,9%	0,5%	0,4%	0,2%

Pour la majorité de ces événements systémiques, la sévérité a été considérée comme légère ou modérée dans les deux groupes d'âge.

Au total, la fréquence de tout événement systémique considéré comme sévère survenu après la première dose est $\leq 0,9\%$. Après la 2e dose, la fréquence de tout événement systémique sévère est $< 2\%$ à l'exception de la fatigue (3,8%) et des céphalées (2%). Une fièvre sévère (définie comme $>38,9^{\circ}\text{C}$ - 40°C) a été rapportée dans le groupe vacciné par le BNT162b2 après une dose pour 0,2% des participants, et après la deuxième dose pour 0,8% des participants, comparativement au groupe placebo avec 0,1% après une dose et 0,1% après 2 doses. Un cas de fièvre de grade 4 ($> 40^{\circ}\text{C}$) a été rapporté pour 2 participants à la fois dans le groupe vacciné par le BNT162b2 et le groupe placebo.

Dans tous les groupes d'âge, après chaque dose de BNT162b2, la majorité des événements systémiques sont survenus entre J2 et J3 (J1 étant le jour de vaccination), et tous se sont résolus sur une durée médiane d'1 jour, quel que soit le groupe d'âge.

En conclusion, quel que soit le groupe d'âge, la douleur au point d'injection n'augmente pas après la 2e dose (fréquence similaire), tout comme les rougeurs et œdèmes au point d'injection. En termes de sévérité les manifestations locales et événements systémiques apparus dans les 7 jours après chaque injection étaient majoritairement légères à modérées. Quelques manifestations locales sévères sont rapportées, mais avec une fréquence après la première dose ou après la seconde dose $\leq 0,6\%$. Aucune manifestation locale de grade 4 n'a été rapportée.

Tolérance globale

Pour rappel différentes analyses ont été réalisées pour appréhender les EI. Elles varient notamment selon la période de suivi prise en compte :

- Suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose, N= 19 067
- Suivi médian de 2 mois après la 2e dose, N= 37 586
- Suivi variable après la première dose jusqu'au 14/11/2020 sur tous les participants inclus dans cet essai de phase 2/3 soit N=43 448.

Le choix a été de rapporter ci-après les données de tolérance disponibles dans la population ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 2 mois, mais à défaut d'analyses plus fines disponibles dans cette population (comme des analyses comparant notamment les groupes d'âge), les données ont été rapportées dans la population ayant bénéficié d'un suivi médian de 2 mois après la 2e dose, voire dans celle de l'ensemble des participants.

Les données des EI rapportés ci-après comprennent les EI sollicités détaillés précédemment et les EI non sollicités sur les différents suivis considérés.

Pour les sujets ayant un suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose (N= 19 067)

Sur ces 19 067 sujets, de la date de la première dose au 14/11/2020, 21,4% et 13,6% des participants au groupe BT162b2 ont présenté respectivement au moins un EI et un EI en lien avec la vaccination, contre 12,6% et 3,6% respectivement dans le groupe placebo. Les incidences des EI sévères ($\leq 1,1\%$), des EIG (0,6%), des EI ayant conduit à une sortie d'essai (0,0%) et les décès (0,0%) sont similaires dans les 2 groupes.

Pour les sujets ayant un suivi médian de 2 mois après la 2e dose (N=37 586), une comparaison par groupe d'âge est disponible : dans le groupe des 18-55 ans, le pourcentage des participants qui rapportent au moins 1 EI entre la dose 1 et 1 mois de suivi après la 2e dose est de 29,3% vs 13,2% respectivement dans le groupe vacciné par BNT162b2 vs placebo, alors qu'il est respectivement que de 23,8% vs 11,7% pour les plus de 55 ans. De plus, aucune différence significative n'est observée pour les EI par catégorie selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou le statut par rapport au SARS-CoV-2 à l'inclusion chez les sujets ayant bénéficié d'un suivi médian de 2 mois après la 2e dose.

Pour tous les participants inclus (N=43 448), la même tendance se confirme que pour les analyses précédentes, avec plus de sujets rapportant au moins 1 EI et 1 EI en lien avec la vaccination dans le groupe BNT162b2 que dans le groupe placebo. L'incidence des décès rapportés est faible et quasi équivalente dans le groupe BNT162b2 (n=2) et dans le groupe placebo (n=4).

Focus chez les 16 et 17 ans inclus (N=283) : 16 participants (11,6%) du groupe BNT162b2 et 7 participants (4,8%) du groupe placebo ont présenté au moins un EI entre la dose 1 et le 14/11/2020.

Nature des événements indésirables

Pour les sujets ayant un suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose (N=19 067)

Chez ces 19 067 sujets, la plupart des EI survenus après la première dose jusqu'à la date du 14/11/2020 relevaient également soit de la réactogénicité, soit des troubles suivants (SOC) :

- généraux et manifestation au point d'injection (11,9% BNT162b2 vs 2,9% placebo)
- musculosquelettiques et du tissu conjonctif (5,5% BNT162b2 vs 2,1% placebo)
- du système nerveux (4,2% BNT162b2 vs 2,1% placebo)
- infectieux (1,9% BNT162b2 vs 1,6% placebo)
- gastrointestinaux (2,6% BNT162b2 vs 1,8% placebo)

Dans le groupe vacciné par BNT162b2, l'incidence de ces EI chez les 18-55 ans versus les plus de 55 étaient de :

- 13,1% vs 10,4% pour les troubles généraux et manifestation au point d'administration
- 6,0% vs 4,9% pour les troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif
- 4,8% vs 3,5% pour les troubles du système nerveux
- 1,9% vs 1,9% pour les troubles infectieux
- 2,7% vs 2,5% pour les troubles gastrointestinaux

Pour les sujets ayant un suivi médian de 2 mois après la 2e dose (N=37 706)

La nature détaillée (SOC) des EI relevés chez >0,1% des sujets vaccinés par BNT162b2 n'est disponible que dans la population des 37 586 sujets ayant bénéficié d'un suivi médian de 2 mois.

Tableau 9 : Nature des EI reliés à la vaccination rapportés entre la 1ère dose jusqu'à 1 mois après la 2nde dose par >0,1% des sujets vaccinés par BNT162b2 vs placebo (N=37 586)

	BNT162b2 (N=18 801) N (%)	Placebo (N=18 785) N (%)
TOTALITE	3915 (20.8)	953 (5.1)
Affections hématologiques et du système lymphatique :	50 (0.3)	4 (0.0)
– Lymphadénopathie	47 (0.2)	4 (0.0)
Affections gastro-intestinales :	352 (1.9)	155 (0.8)
– Diarrhée	144 (0.8)	95 (0.5)
– Nausées	189 (1.0)	39 (0.2)
– Vomissements	33 (0.2)	10 (0.1)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration :	3426 (18.2)	628 (3.3)
– Douleur au point d'injection	2106 (11.2)	275 (1.5)
– Fatigue	1001 (5.3)	233 (1.2)
– Fièvre	1133 (6.0)	50 (0.3)
– Frissons	992 (5.3)	75 (0.4)
– Douleur	451 (2.4)	28 (0.1)
– Erythème au point d'injection	138 (0.7)	17 (0.1)
– Rougeur au point d'injection	92 (0.5)	16 (0.1)
– Malaise	92 (0.5)	10 (0.1)
– Asthénie	56 (0.3)	11 (0.1)
Investigations :	92 (0.5)	9 (0.0)
– Augmentation de la température corporelle	84 (0.4)	6 (0.0)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	30 (0.2)	7 (0.0)
Affections musculosquelettiques et systémiques :	1148 (6.1)	150 (0.8)
– Myalgie	880 (4.7)	106 (0.6)
– Arthralgie	156 (0.8)	25 (0.1)
– Douleurs des membres inférieurs	143 (0.8)	11 (0.1)
Affections du système nerveux :	979 (5.2)	257 (1.4)
– Céphalées	902 (4.8)	215 (1.1)
– Vertiges	36 (0.2)	23 (0.1)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	46 (0.2)	30 (0.2)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	84 (0.4)	35 (0.2)

Focus sur les sujets âgés de 16-17 ans (N=283) : la plupart des EI survenus de la première dose jusqu'au 14/11/2020 relevait de troubles généraux et de manifestations au point d'injection (10,9% dans le groupe BNT162b2 vs 3,4% dans le groupe placebo).

Les évènements indésirables sévères ou mettant en jeu le pronostic vital

Pour les participants ayant un suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose (N=19 067), de faible fréquence sont rapportées : les EI sévères et les EI mettant en jeu le pronostic vital sont respectivement rapportés chez 1,1% et 0,1% des participants au groupe vacciné par BNT162b2 vs 0,7% et 0,1% dans le groupe placebo. Les résultats par âge sont également similaires.

Chez les sujets ayant un suivi médian de 2 mois après la 2e dose (N=37 706), des cas sévères d'appendicite ont notamment été observés dans les 2 groupes, mais n'ont pas été considérés en lien avec la vaccination (cf. infra).

Focus sur EI remarquables considérés comme d'intérêt particulier par la HAS

Pour les participants ayant un suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose (N=19 067), les EI considérés en lien avec la vaccination par les investigateurs ont été rapportés pour 13,6% des participants dans le groupe vacciné par BNT162b2 et pour 3,6% dans le groupe placebo. Ils relevaient pour la plupart d'évènements de réactogénicité (troubles généraux et manifestations au point d'injection selon le SOC).

Au total, 64 participants (0,3%) vaccinés par BNT162b2 ont présenté une lymphadénopathie (dont 47 ont été considérées en lien avec la vaccination) : 54 de ces cas (0,5%) sont survenus dans le groupe des 18-55 ans, 10 dans le groupe plus âgé (0,1%) et 6 dans le groupe placebo. Lorsque la localisation est précisée, elle apparaît dans le bras et dans la région cervicale (ganglions lymphatiques axillaires, axillaires gauche, para claviculaires gauche, supra claviculaires gauche, cervicaux bilatéral ou non spécifiés). La plupart des adénopathies sont survenues entre J2 et J4 après la vaccination (15 évènements sont rapportés à J8 et plus après vaccination, dont un à 98 jours). La durée moyenne de ces évènements est approximativement de 10 jours, avec 11 évènements toujours en cours à la date du 14/11/2020.

Il est à noter que 3 cas de paralysies faciales (paralysies de Bell) sont survenus dans le groupe vacciné par BNT162b2 (dont 2 ont été considérées en lien avec la vaccination) : l'une de sévérité de grade 1, est survenue 3 jours après la 2e dose et a duré 3 jours ; l'autre, d'une sévérité de grade 2, est survenue 9 jours après la 2e dose et est restée toujours en cours à la date du 14/11/2020. Deux paralysies faciales ont été rapportées dans le groupe des 16-55 ans et une autre dans le groupe des plus de 55 ans (les 3 étant dans le groupe sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2). Il est à noter qu'une quatrième paralysie faciale a été rapportée dans l'analyse portant sur l'ensemble des participants (N=43 448). Aucune paralysie faciale n'a été observée dans le groupe contrôle. A noter enfin que 17 participants présentaient un antécédent de paralysie faciale dans le groupe vacciné ; il n'est pas spécifié si les sujets ayant présenté une paralysie faciale en cours d'essai avaient un antécédent mais il n'est pas rapporté de « récurrence » chez ces 17 patients.

Dans le groupe des 18-55 ans, un angio-œdème a été rapporté 13 jours après la première dose (aux deux yeux) ainsi **qu'une hypersensibilité (réaction allergique, sans information disponible au 14/11/2020, et considérée sans lien avec la vaccination) dans le groupe vacciné par BNT162b2**. Une hypersensibilité médicamenteuse (réaction à la pénicilline orale) a été rapportée chez un participant du groupe placebo. Tous ces EI ont été considérés par l'investigateur sans lien avec la vaccination.

Les évènements indésirables graves

Pour les participants ayant un suivi médian de 2 mois après la 2e dose (N=37 706)

Dans cette analyse, la proportion de participants ayant rapporté au moins un EIG est similaire dans le groupe vacciné par BNT162b2 (0,5%) et dans le groupe placebo (0,4%). Les EIG les plus fréquemment reportés (0,1% pour chacun d'eux dans chaque groupe) étaient des troubles cardiaques, des troubles du système nerveux et des troubles infectieux (selon le SOC).

Trois EIG ont été considérés en lien avec la vaccination selon l'investigateur dans le groupe vacciné par BNT162b2 :

- une lésion à l'épaule liée à l'injection du vaccin chez un sujet jeune (administré par erreur dans ou à proximité de la capsule articulaire de l'épaule, résolue à la date d'extraction des résultats) ;
- une arythmie ventriculaire survenue chez un sujet âgé le jour suivant l'administration de la seconde dose et ayant duré 8 jours ;
- une lymphadénopathie axillaire droite survenue 13 jours après la 1ère dose, chez une femme de 48 ans ayant des antécédents d'eczéma et d'administration de crisaborole (le vaccin BNT162b2 avait été administré au niveau du bras gauche) et non résolue à la date d'extraction des résultats.

Douze sujets ont présenté **des appendicites** (8 dans le groupe BNT162b2 dont 1 perforée, vs 4 dans le groupe placebo, dont 1 compliquée et 1 perforée). Six sur les 8 cas du groupe vacciné par BNT162b2, sont survenus dans le groupe des 18-55 ans. Aucun de ces cas n'a été considéré en lien.

Aucune différence significative n'est observée quant aux EIG dans cette analyse selon l'âge, le sexe, l'origine ethnique ou le statut par rapport au SARS-CoV-2 à l'inclusion.

En prenant en compte le suivi supplémentaire réalisé jusqu'au 14/11/2020, la proportion d'EIG rapportée reste similaire dans le groupe vacciné par BNT162b2 (0,7%) et dans le groupe placebo (0,5%). Un nouvel EIG considéré en lien selon l'investigateur est survenu dans le groupe des 18-55 ans 47 jours après la 2e dose : il s'agit d'une douleur dorsale associée à des douleurs bilatérales des membres inférieurs avec paresthésie radiculaire, cet événement est survenu à J47 et été résolu à la date d'extraction des données.

Si on considère l'ensemble des sujets inclus (N=43 448), les proportions de sujets ayant rapporté au moins un EIG restent similaires avec : 0,6% dans le groupe vacciné par BNT162b2 et 0,5% dans le groupe placebo. La plupart des EIG rapportés restent également de même nature. Aucun EIG supplémentaire considéré en lien avec la vaccination n'a été rapporté.

Focus chez les participants âgés de 16 et 17 ans : un EIG a été rapporté dans le groupe vacciné par BNT162b2 mais sans lien avec la vaccination (fracture des os faciaux).

Les évènements indésirables ayant conduit à une sortie d'essai

Pour les participants ayant un suivi médian de 2 mois après la 2e dose (N=37 706)

Dans cette analyse, peu de participants sont sortis d'essai à cause d'EI : 34 participants (0,2%) dans le groupe vacciné par BNT162b2 vs 25 (0,1%) dans le groupe placebo. Les EI ayant conduit à une sortie d'essai sont le plus fréquemment des EI relevant de troubles gastrointestinaux (5 dans le groupe BNT162b2 vs 4 dans le groupe placebo) ; des troubles généraux et anomalies au site d'injection (7 vs 1) ; une lésion, une intoxication et complications procédurales (6 vs 4) ; des troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (5 vs 0) tels que des faiblesses, des spasmes musculaires, des myalgies et douleur aux extrémités ; des troubles du système nerveux (5 vs 6).

Si on considère tous les participants (N=43 448), les résultats sont équivalents : peu de participants sont sortis d'essai à cause d'EI (0,2% dans le groupe vacciné par BNT162b2 vs 0,1% dans le groupe placebo). Seuls 3 participants supplémentaires sont sortis d'essai dans le groupe vacciné par BNT162b2 (soit un total de 37) et 5 dans le groupe placebo (soit un total de 30).

Focus chez les 16-17 ans : aucun sujet supplémentaire n'est sorti d'essai à cause d'un EI.

Les décès

Au total, 6 participants sont décédés durant l'essai de phase 3. Deux décès sont survenus dans le groupe vacciné par BNT162b2 : participants de plus de 55 ans ayant présenté pour l'un un EIG d'artériosclérose 3 jours après la première dose et un arrêt cardiaque 60 jours après la 2e dose pour l'autre. Aucun décès n'a été considéré comme relié avec la vaccination. Quatre décès sont survenus dans le groupe placebo.

Les cas de Covid-19 sévères

Le protocole a préétabli des règles d'arrêt incluant la surveillance des cas de Covid-19 sévères, mais ces critères d'arrêt n'ont pas été mis en œuvre. La majorité des cas sévères de Covid-19 sont circonscrits dans le groupe placebo, ce qui suggère l'absence de risque d'aggravation de la maladie par la vaccination, dont l'aggravation de maladie respiratoire.

Les grossesses

A la date du 14/11/2020, 23 grossesses ont été rapportées dans la base de données de tolérance, incluant 9 participantes ayant quitté l'essai à cause de ce critère d'exclusion. Ces participantes continuent d'être suivies pour leur grossesse.

4.4.2. Données complémentaires sur la tolérance

4.4.2.1. Données post-utilisation anglaises :

En Grande-Bretagne, la campagne vaccinale a débuté le 08/12/2020. À la suite de deux cas rapportés de réaction anaphylactique chez des infirmières, les autorités sanitaires (MHRA) ont incité les personnes qui avaient des antécédents de réactions allergiques « importantes » post-vaccinales à ne pas recevoir le vaccin Pfizer / BioNtech Covid-19.

Aucune autre donnée post-commercialisation n'est disponible avec le vaccin BNT162b2.

4.4.2.2. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Selon le paragraphe 4.8. du RCP, la sécurité de COMIRNATY® a été évaluée chez les personnes âgées de 16 ans et plus ayant participé à 2 études cliniques qui ont inclus 21 744 participants ayant reçu au moins une dose de COMIRNATY®.

Durant l'étude 2, un total de 21 720 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu au moins 1 dose de COMIRNATY® et un total de 21 728 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu un placebo (dont 138 et 145 adolescents de 16 ou 17 ans, dans les groupes vaccin et placebo respectivement). Un total de 20 519 participants âgés de 16 ans et plus ont reçu 2 doses de COMIRNATY®.

Au moment de l'analyse de l'étude 2, l'évaluation de la sécurité sur une période d'au moins 2 mois après la seconde dose de COMIRNATY® a été réalisée chez un total de 19 067 participants (9 531 vaccinés par COMIRNATY® et 9 536 ayant reçu le placebo) âgés de 16 ans et plus. Parmi ces derniers, un total de 10 727 participants (5 350 vaccinés par COMIRNATY® et 5 377 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 16 à 55 ans et un total de 8 340 (4 181 vaccinés par COMIRNATY® et 4 159 ayant reçu le placebo) étaient âgés de 56 ans et plus.

Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 16 ans et plus, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 50 %), des myalgies et des frissons (> 30 %), des arthralgies (> 20 %), une fièvre et un gonflement au site d'injection (> 10 %). Ces effets ont été généralement d'intensité légère ou modérée et se sont résolus en quelques jours après la vaccination. Une moindre fréquence de la réactogénicité a été observée chez les sujets les plus âgés.

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 10 : Tableau récapitulatif des effets indésirables observés dans les études cliniques

Classe de système d'organes	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire					Anaphylaxie ; hypersensibilité
Affections psychiatriques			Insomnies		
Affections du système nerveux	Céphalées			Paralysie faciale périphérique aiguë †	
Affections gastro-intestinales		Nausées			
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Arthralgies ; myalgies		Douleur dans les extrémités		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection ; fatigue ; frissons ; fièvre* ; gonflement au site d'injection	Rougeur au site d'injection	Malaise ; prurit au site d'injection		

* Une fréquence plus élevée de la fièvre a été observée après la 2e dose.

† Sur l'ensemble de la période de suivi de la sécurité, jusqu'à ce jour, une paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) a été rapportée chez quatre participants dans le groupe vaccin à ARNm contre la COVID-19. La paralysie faciale est apparue le jour 37 après la dose 1 (ce participant n'a pas reçu la dose 2) et les jours 3, 9 et 48 après la dose 2. Aucun cas de paralysie faciale périphérique aiguë (paralysie de Bell) n'a été rapporté dans le groupe placebo.

Conclusions sur la tolérance

Au vu de l'ensemble des données de phase 2/3, le profil de tolérance du vaccin BNT162b2 semble globalement satisfaisant que ce soit dans la population considérée pour un suivi d'au moins 2 mois après la 2e dose (N= 19 067), et chez tous les participants inclus dans cet essai ayant de fait bénéficié d'un suivi variable après la première dose jusqu'au 14/11/2020 (N=43 448).

La plupart des événements indésirables rapportés consistaient en des symptômes généraux ou locaux (fatigue, céphalée, myalgie, frissons, arthralgie, fièvre, douleur au point d'injection) et étaient généralement d'intensité légère à modérée. A la date d'extraction des données de l'étude (14/11/2020), 4 EIG reliés à la vaccination avaient été rapportés dans le groupe vacciné par BNT162b2.

L'incidence des EIG, des EI entraînant une sortie d'essai et des décès est faible chez les sujets ayant bénéficié d'un suivi d'au moins 2 mois et reste comparable entre le groupe vacciné par BNT162 et le groupe placebo. Ces résultats sont confirmés dans l'analyse du profil de tolérance réalisé sur l'ensemble des participants inclus dans l'essai (43 448 sujets) ayant une durée de suivi plus variable après vaccination.

Bien que l'étude de phase 2/3 ait inclus des sujets âgés plus de 65 ans, les données de tolérance ne sont pas analysées spécifiquement dans cette strate. Il est cependant rappelé que dans la phase 1 de cette étude, les manifestations locales et autres événements indésirables étaient généralement d'intensité légère et moins fréquents dans le groupe âgé de 65 à 85 ans comparativement au groupe âgé de 18 à 55 ans.

Les données de tolérance sont insuffisantes chez les 12-15 ans.

Bien que l'essai de phase 2/3 a inclus des sujets obèses (IMC>30kg/m²) (34,8% soit 6 556 des sujets ayant bénéficié de l'analyse des données de tolérance spécifiques chez les participants vaccinés par BNT162b2), les données de tolérance ne sont pas analysées spécifiquement dans cette population.

Les données spécifiques de tolérance ne sont pas disponibles chez les participants présentant des comorbidités selon le score de Charlson, chez les participants immunodéprimés, ni chez les sujets inclus ayant des antécédents de Covid-19.

5. Données manquantes

Au regard du dossier fourni, à ce jour, par les firmes Pfizer/BioNTech, il est important de noter que certaines données sont manquantes, soit parce que les essais sont toujours en cours, soit parce que les évaluations n'ont pas été prévues aux protocoles :

En général :

- Pour la population des personnes âgées : absence de données descriptives détaillées sur leur âge et leurs comorbidités associées, ainsi que sur le statut sérologique antérieur ;
- Absence de données disponibles sur l'interchangeabilité du vaccin à ARNm Covid-19 BNT162b2 avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter la série de vaccination.
- Absence de données sur la co-administration du vaccin BNT162b2 avec un autre vaccin (notamment vaccin contre la grippe par exemple) ;

Concernant l'immunogénicité :

- Données de l'essai de phase I/II et données plus complètes sur la réponse cellulaire (Th1 et Th2, et éventuellement Th17) ;
- La durée de l'immunogénicité à plus long terme ;
- Les données d'immunogénicité efficacité vaccinale chez les femmes enceintes, les enfants et les personnes VIH+ ou en fonction des différentes comorbidités

Concernant l'efficacité vaccinale :

- La répartition des sujets en fonction de leurs comorbidités et leur IMC n'est pas donnée pour les populations utilisées dans les analyses d'efficacité (mais des analyses stratifiées ont été effectuées sur ces critères) ;
- Une analyse spécifique sur la population des sujets avec antécédents de Covid-19 (seule une analyse de l'EV compilant les deux populations (avec ou sans antécédents de Covid-19) est effectuée) ;
- Absence de données détaillées descriptives sur les comorbidités associées et d'analyse du critère principal par type de comorbidité
- Absence d'analyse de l'efficacité parmi la population des patients VIH+
- Absence de données d'efficacité à plus long terme ;
- Absence de données d'efficacité sur la transmission du virus ;
- L'efficacité vaccinale chez les femmes enceintes et les enfants
- L'efficacité chez les personnes VIH+ ou en fonction des différentes comorbidités

Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus long terme ;
- Absence de données de tolérance chez les sujets inclus ayant des antécédents de Covid-19 ;
- Absence de données de tolérance spécifiques chez les sujets obèses (IMC>30kg/m²) ou présentant une(des) comorbidité(s), en particulier chez les sujet greffés,
- Chez des sujets en phase d'incubation ou après exposition

6. Etudes et développement en cours

6.1. Etudes en cours ou à venir

En plus de la pharmacovigilance renforcée mise en place quant aux événements indésirables recueillis par les professionnels de santé vaccinateurs et les personnes elles-mêmes ayant reçu le BNT162b2, trois études épidémiologiques de pharmacovigilance vont être mises en place en post-AMM par le laboratoire Pfizer, afin de caractériser en vie réelle l'incidence des événements d'intérêt, y compris les cas de maladie Covid-19 sévère ou atypique, parmi les personnes vaccinées.

Pfizer-BioNTech prévoit de mener des études de surveillance active des personnes vaccinées avec le BNT162b2 dans les populations qui devraient être éligibles au vaccin aux premiers stades de l'AMM conditionnelle (par exemple chez les professionnels de santé et les militaires en activité). L'inclusion de populations supplémentaires sera recherchée au fur et à mesure du déploiement des différentes phases de vaccination. Les études seront menées pendant 30 mois et recueilleront les hospitalisations, les décès et d'autres événements indésirables d'intérêt spécial (y compris la Covid-19 sévère) et compareront les taux observés à des populations de référence pour explorer le risque théorique de maladie respiratoire associée au vaccin. L'étude de ces dossiers médicaux devrait permettre d'évaluer l'émergence d'éventuels événements d'intérêt non spécifiés préalablement.

Le laboratoire Pfizer prévoit d'évaluer l'efficacité du BNT162b2 en prenant en compte des paramètres tels que l'hospitalisation et les consultations en service des urgences et dans des populations spécifiques (par exemple selon origine ethnique, chez les personnes âgées, les résidents des maisons médicalisées et les professionnels de santé).

Ces études compléteront d'autres études d'efficacité prévues par les *Centers for Disease Control*.

Dans le cadre de la mise en œuvre de AMM conditionnelle, un plan spécifique de surveillance de la tolérance ainsi qu'un plan de pharmacovigilance ont été soumis.

Plan de pharmacovigilance

Conformément à la pratique habituelle de pharmacovigilance, le laboratoire Pfizer recueillera et analysera tous les EI qui lui seront signalés par les personnes vaccinées et les vaccinateurs via un nouvel outil en ligne pour le recueil des EI. Tous ces rapports seront partagés avec le *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) des CDC, conformément à la réglementation des Etats-Unis. L'analyse approfondie de ces cas vise à identifier l'émergence des événements indésirables dans le temps suggérant une association potentielle avec le vaccin (signaux de détection). Pour les signaux identifiés, les étapes suivantes consisteront à caractériser le contexte dans lequel les événements individuels se sont produits, à examiner l'ensemble des données cliniques, à réaliser une revue de la littérature voire à conduire une étude conçue pour effectuer des comparaisons statistiques formelles dans un échantillon défini.

Plan de pharmaco épidémiologie

Trois études de cohorte menées aux États-Unis estimeront le taux d'incidence des EI présentant un intérêt particulier sur une période de 30 mois suivant la disponibilité du vaccin dans le cadre de l'autorisation d'utilisation d'urgence octroyée dans ce pays. Le protocole de ces études permettra une comparaison avec les taux d'incidence des EI chez les non-vaccinés.

Deux études secondaires porteront sur l'ensemble des patients ayant reçu des vaccins au sein du *Department of Defense* et de la *Veteran's Healthcare Administration*, qui couvrent respectivement 10 millions et 18 millions de personnes.

Une troisième cohorte vise à recruter 20 000 professionnels de santé vaccinés avec le BNT162b2.

Ces études de cohorte menées sur une longue période permettront d'étudier des événements rares dans diverses populations, y compris des sous-groupes non encore étudiés dans l'essai clinique tels que les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et les personnes très âgées (> 85 ans).

Quatre études pharmaco épidémiologiques (2 nord-américaines et 2 européennes) sont également planifiées en post autorisation par les agences réglementaires nord-américaines et européennes (sans autres informations transmises).

6.2. Développement en cours ou à venir

Dans le protocole de l'étude, des analyses supplémentaires sont planifiées quant à l'évaluation des paramètres suivants dans l'essai C4591001 jusqu'à 2 ans de suivi :

- Efficacité chez les participants asymptomatiques
- Durée de la protection
- Immunogénicité chez les participants âgés de 12-15 ans
-

Au-delà de l'essai C4591001, le laboratoire Pfizer a prévu d'évaluer dans d'autres études :

- la pertinence d'un boost (« boostabilité ») quant à l'entretien de la réponse immunitaire induite
- la dose efficace et bien tolérée dans une population pédiatrique
- la vaccination chez les femmes enceintes
- la vaccination chez les patients immunodéprimés
- la vaccination par une formulation de seconde génération, stable au réfrigérateur
- la co-administration avec le vaccin de la grippe

Tableau 11 : Etudes prévues et/ou en cours de développement par le laboratoire Pfizer/BioNTech

Etude	Objectif de l'étude
C4591001	Evaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance de COMIRNATY®. En
C4591008	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY®
C4591011	Evaluer la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez une cohorte de sujets vaccinés par COMIRNATY® avec le Department of Defense Healthcare System. (USA)- (population étudiée : militaires et leur famille)
C4591012	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables identifiés, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY®. (population étudiée : Vétérans des Etats-Unis)
C4591010	Evaluer en vie réelle, la survenue d'événements indésirables, incluant les cas de COVID-19 graves ou atypiques chez les sujets vaccinés par COMIRNATY®. (population étudiée : population générale aux Etats-Unis)
C4591015	Evaluer l'immunogénicité et la tolérance de COMIRNATY® chez les femmes enceintes.
C4591014	Evaluer l'efficacité de 2 doses de COMIRNATY® contre la COVID en cas d'admission nécessaire à l'hôpital ou dans un service d'urgence dans lesquels la présence de SARS-CoV-2 est identifiée. (Adultes aux Etats-Unis et Europe admis à l'hôpital pour une infection respiratoire aigüe)
BNT162-01	Evaluer la réponse immunitaire chez des sujets adultes immunodéprimés.

7. Modélisation mathématique

Dans cette recommandation, la HAS présente les résultats issus du modèle populationnel - de type transmission dynamique – développé, à sa demande, par l’Institut Pasteur et l’EHESP en collaboration avec Santé publique France et l’Inserm.

Ce modèle mathématique constitue un outil supplémentaire d’aide à la décision pour définir la stratégie vaccinale contre le vaccin Covid-19.

Ce modèle et les résultats présentés ne sont pas spécifiques au vaccin BNT162b2.

Ce modèle décrit la dynamique de l’épidémie en population générale en France métropolitaine ainsi que les trajectoires des patients Covid-19 admis en hospitalisation conventionnelle et hospitalisation réanimatoire (c’est-à-dire en service de réanimation, de soins intensifs et de surveillance continue). Il s’appuie sur un modèle publié par Salje *et al.* (24) qui a été modifié de façon à décrire la propagation de SARS-CoV-2 par groupe d’âge et de comorbidités.

L’objectif du modèle est d’évaluer l’impact de stratégies vaccinales ciblant différents groupes d’âge et de comorbidités en fonction des caractéristiques potentielles de différents candidats vaccins et du nombre de doses disponibles ainsi que du calendrier d’allocation des doses.

Les premières orientations issues des résultats du modèle avaient été présentées succinctement dans le rapport du 30 novembre 2020 qui définissait la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Ils avaient alors été utilisés pour établir la priorisation des personnes à cibler en priorité lors de la deuxième phase critique d’approvisionnement. Ils sont ici détaillés et précisés pour les premières phases de la campagne de vaccination lorsque les doses seront encore limitées pour étayer les choix sur la stratégie vaccinale retenue par la HAS. Ils ont également été enrichis par des analyses de sensibilité relatives à l’efficacité vaccinale.

D’autres résultats complémentaires seront présentés dans les avis à venir et viendront préciser les choix de priorisation selon l’actualisation du calendrier d’approvisionnement des doses et dès lors que des données supplémentaires seront disponibles sur l’effet des vaccins.

Ce modèle permettra également de déterminer le niveau de couverture vaccinale nécessaire pour qu’une reprise normale de la vie économique et sociale soit possible, en fonction du profil de vaccin. Cette question fera l’objet d’une analyse séparée.

La description du modèle, des différents scénarios épidémiologiques simulés, les hypothèses testées en lien avec la vaccination ainsi que les résultats du modèle seront détaillés dans le rapport d’étude disponible sur le site de l’institut Pasteur⁸. Seule une synthèse est présentée ci-après.

⁸ Tran Kiem C, Massonnaud C, Levy-Bruhl D, Poletto C, Colizza V, Bosetti P, et al. Evaluation des stratégies vaccinales COVID-19 avec un modèle mathématique populationnel. Paris: Institut Pasteur; 2020. Disponible sur : <https://hal-pasteur.archives-ouvertes.fr/pasteur-03087143>

7.1. Description du modèle et des scénarios simulés

Ce modèle divise la population française selon la prévalence d'une ou de plusieurs comorbidités dans 13 classes d'âge différentes en considérant uniquement les comorbidités pour lesquelles l'association avec le risque de formes graves ou de décès a été considérée comme confirmée à l'issue de la revue de la littérature menée par la HAS (Facteurs de risque de formes graves et d'exposition). Il sera amené à évoluer en fonction des actualisations de la revue de la littérature.

Il tient compte des contacts entre les individus dans ces différentes classes d'âge, c'est-à-dire de la manière dont les individus de différents groupes d'âges interagissent entre eux, au sein de la population générale en France Métropolitaine et intègre les modifications des contacts inter-individuels liés aux mesures de contrôles mises en place (e.g. confinement, télétravail).

Il n'a pas été adapté pour évaluer l'impact de stratégies vaccinales dans le cas de dynamique de transmission différentes et de contacts particuliers entre les individus (exemple : exposition professionnelle ou exposition en hébergement collectif).

La probabilité de décès après hospitalisation tient compte de l'évolution observée durant l'épidémie en France. En l'absence de données françaises spécifiques, les probabilités d'hospitalisation après infection sont calculées à partir des risques relatifs d'hospitalisation après infection selon l'âge et le nombre de comorbidités estimés à partir de l'étude COVID-NET menée aux Etats-Unis (incluant une analyse additionnelle effectuée par les auteurs, à la demande de la HAS et de Santé publique France) (25). Le même type d'ajustement est réalisé sur les probabilités de passage secondaire en hospitalisation réanimatoire et la probabilité de décès après hospitalisation en utilisant les risques relatifs estimés à partir du même réseau de surveillance aux Etats-Unis (26).

Les données démographiques décrivant la pyramide des âges de la population française ont été utilisées. La prévalence des comorbidités (aucune, 1, 2 ou au moins 3) dans les différents groupes d'âge a été estimée par Santé publique France à partir de l'enquête Esteban (27). Cependant, cette enquête ne porte que sur un échantillon de personnes âgées de 18 à 74 ans représentatif de la population générale française. En l'absence de données pertinentes pour les populations de plus de 75 ans, l'impact de comorbidités dans cette tranche d'âge n'a pu être modélisé spécifiquement.

Concernant l'analyse des années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALYs), les valeurs d'utilités par groupe d'âge en population générale sont issues des estimations sur la population française de l'étude de Chevalier et de Pouvourville (28). Les espérances de vie par groupe d'âge sont extraites des données INSEE. Par ailleurs, en l'absence de données spécifiques sur la perte de la qualité de vie liée à la maladie Covid-19, cette dernière est prise en compte en considérant ses conséquences cliniques et en la rapprochant de la grippe, tel qu'illustré par Sandman *et al.* (29). Ainsi, un individu symptomatique non hospitalisé se verra attribuer une perte de QALYs similaire à celle d'un épisode de grippe (30). S'il est admis à l'hôpital, il aura une perte de QALYs similaire à une hospitalisation pour grippe (31). Un patient atteint d'une

Covid-19 admis en réanimation se verra attribuer une perte de QALY telle qu'estimée pour ce type de séjour quelle que soit la maladie (32, 33). En l'absence de données sur les conséquences à long terme de la maladie, la perte de QALY au-delà de l'épisode n'est pas considérée.

Scénarios épidémiologiques explorés

L'impact de la vaccination dépendra de la trajectoire de l'épidémie en 2021.

Deux scénarios épidémiologiques ont été considérés en fonction de l'évolution du taux de reproduction :

- scénario A correspondant, en l'absence de vaccination, à des vagues épidémiques successives en 2021 de même ampleur que la vague de l'automne 2020. En l'absence de vaccination, ce scénario épidémiologique mènerait à l'hospitalisation de 465 000 personnes en 2021 dont 88 000 décès.
- scénario B correspondant, en l'absence de vaccination, à des vagues épidémiques successives en 2021 mais d'ampleur moindre que la vague de l'automne 2020. En l'absence de vaccination, ce scénario mènerait pour l'année 2021 à l'hospitalisation de 288 000 personnes dont 54 000 décès.

L'épidémie est simulée jusqu'à la fin de l'année 2021.

Scénario de vaccination explorés

Différentes hypothèses sur le degré et le type d'efficacité des vaccins, le taux de couverture vaccinale, et les capacités de vaccination ont été retenues.

Deux profils possibles de vaccin sont envisagés :

- Vaccin « sévérité » : les personnes vaccinées peuvent être infectées mais elles ont alors une probabilité plus faible de développer une forme sévère de Covid-19 (par rapport aux non vaccinées). En revanche, ce vaccin ne réduit pas la susceptibilité à l'infection ni la contagiosité des personnes vaccinées lorsque ces dernières sont infectées.
- Vaccin « sévérité+transmission » : comme pour le vaccin « sévérité », les personnes vaccinées ont une probabilité plus faible de développer une forme sévère de la Covid-19. En plus, les personnes vaccinées ont également une probabilité plus faible de transmettre le virus (par rapport aux non vaccinées), ce qui réduit le nombre d'infections et indirectement le nombre de cas sévères.

L'efficacité vaccinale est supposée constante dans le temps et acquise uniquement à l'issue d'un schéma vaccinal incluant 2 doses. Les schémas incomplets ne sont pas considérés.

Les valeurs des paramètres définissant les scénarios d'efficacité du vaccin considérés figurent dans le Tableau 15.

Tableau 12 : Description des scénarios envisagés concernant l'efficacité du vaccin sur la sévérité et la contagiosité des individus vaccinés

Type de vaccin	sévérité (sans effet sur la transmission)		sévérité + transmission	
	Effet sur la sévérité	Effet sur la transmission	Effet sur la sévérité	Effet sur la transmission
Scénario de référence avec analyse de sensibilité sur l'efficacité vaccinale	50%	0%	50%	16%
	70%	0%	70%	23%
	90%	0%	90%	30%
Analyse de sensibilité avec déclin de l'efficacité chez les plus de 65 ans*	90% <65a 67% 65a+	0%	90% <65a 67% 65a+	30% <65a 22% 65a+

* Hypothèse fondée sur l'estimation de la limite inférieure de l'IC à 95% de l'essai de phase 3 du vaccin BNT162b2

Le modèle considère une campagne de vaccination où 200,000 doses de vaccin seraient administrées chaque jour, entraînant la protection de 100,000 individus chaque jour à partir du 1^{er} Février 2021 (2 doses pour une protection effective). Une analyse de sensibilité sur des capacités de vaccination où 450 000 doses seraient administrées chaque jour est également considérée.

Stratégies vaccinales explorées

Les stratégies vaccinales explorées selon les groupes d'âge et la présence de comorbidités sont les suivantes :

- Plus de 75 ans ;
- 65-74 ans avec 0, 1 ou au moins 2 comorbidités ;
- 50-64 ans avec 0, 1 ou au moins 2 comorbidités ;
- 18-49 ans avec 0, 1 ou au moins 2 comorbidités.

Ces stratégies ont été retenues :

- pour la vaccination des 75 ans et plus : indépendamment de la présence de comorbidités, en raison des limites inhérentes aux données appliquées dans le modèle sur la prévalence des comorbidités chez les personnes de 75 ans et plus (issues de l'étude Esteban) et en l'absence de données spécifiques sur le risque d'hospitalisation et de décès après hospitalisation chez les plus de 75 ans au sein du réseau de surveillance nord-américain COVID-NET. De plus, la littérature est en faveur d'un effet majeur d'un âge très avancé sur le risque d'hospitalisation et de décès, indépendamment de la présence de comorbidités.

- pour la vaccination des autres classes d'âge : selon le fait d'avoir aucune, une, ou au moins 2 comorbidités en raison de la difficulté dans la mise en œuvre du programme de vaccination qui résulterait de la distinction des personnes polypathologiques présentant au moins 3 comorbidités de celles présentant deux comorbidités.

Dans le scénario de référence, le taux de couverture vaccinale est de 70% au maximum dans les groupes vaccinés avec une analyse de sensibilité faisant varier ce paramètre entre 30% et 90%.

Les principales hypothèses simplificatrices du modèle sont à ce stade :

- l'absence de prise en compte des effets indésirables ;
- l'absence de prise en compte de schéma vaccinal incomplet (1 dose) ;
- l'absence de prise en compte d'une perte d'efficacité vaccinale dans le temps.

7.2. Principaux résultats

Considérant l'objectif de la vaccination de réduire la morbi-mortalité, les différents scénarios ont été comparés entre eux :

- D'une part en évaluant l'impact de chacune des stratégies vaccinales sur la réduction des admissions à l'hôpital et des décès totaux au cours de l'année 2021
- D'autre part en évaluant l'impact sur les années de vie perdues et les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALYs) perdues totales au cours de l'année 2021.

Les réductions relatives et les regains sont calculés par rapport à un scénario sans vaccination.

7.2.1. Impact sur les décès et hospitalisations

En complément des autres mesures de contrôle mises en place pour contenir l'épidémie par vagues, l'impact des différentes stratégies de vaccination sur la réduction des hospitalisations et des décès est la suivante :

– Scénario épidémiologique A

Tableau 13 : Impact des différentes stratégies vaccinales sur la réduction des décès et des hospitalisations pour une couverture vaccinale de 70% (scénario épidémiologique A)

		Hospitalisations évitées (réduction relative par rapport à la totalité des hospitalisations sans vaccination à cause de l'épidémie en 2021 en %)						Décès évités (réduction relative par rapport à la totalité des décès sans vaccination à cause de l'épidémie en 2021 en %)					
Type de vaccin		sévérité			sévérité + transmission			sévérité			sévérité + transmission		
Stratégies de vaccination*	Nombre de doses** (en million)	Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale		
		50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%
Tous les 75 ans et plus	8,7	14,8	20,7	26,6	16,9	23,3	29,6	22,9	32,1	41,3	25,1	34,7	44,1
Tous les 65-74 ans	10,1	6,8	9,6	12,3	9,6	13,2	16,7	6,2	8,7	11,2	9,2	12,7	16,1
65-74 0	5,9	3,3	4,6	5,9	5	6,9	8,8	2,5	3,5	4,5	4,3	6	7,6
65-74 1	2	1,2	1,6	2,1	1,7	2,4	3,1	0,9	1,2	1,6	1,5	2,1	2,7
65-74 2+	2,2	2,6	3,6	4,6	3,2	4,4	5,7	3,1	4,3	5,5	3,7	5,2	6,6
Tous les 50-64 ans	17,5	7,1	10	12,9	17,1	23,4	29,4	3,1	4,4	5,7	13,9	19,2	24,4
50-64 0	12,1	3,9	5,4	7	10,9	15,1	19,2	1,5	2	2,6	8,9	12,4	15,9
50-64 1	3,4	1,1	1,6	2	2,9	4,1	5,3	0,4	0,6	0,8	2,3	3,2	4,2
50-64 2+	2	2,7	3,8	4,9	3,8	5,3	6,8	1,5	2,2	2,8	2,6	3,7	4,7
Tous les 18-49 ans	35,3	2,6	3,6	4,7	31,5	42,1	50,8	0,3	0,5	0,6	30,5	40,9	49,6
18-49 0	29,7	0,8	1,1	1,4	4,5	6,3	8,2	0,1	0,1	0,2	3,8	5,5	7,1
18-49 1	5	0,2	0,2	0,3	0,5	0,7	0,8	<0,05	<0,05	<0,05	0,3	0,4	0,6
18-49 2+	0,5	0,2	0,3	0,4	0,6	0,8	1	0	0	0,1	0,4	0,5	0,7

*0= sans comorbidité, 1 = avec une comorbidité, 2+ = avec au moins 2 comorbidités

** sur l'hypothèse d'un schéma à 2 doses

– Scénario épidémiologique B

Tableau 14 : Impact des différentes stratégies vaccinales sur la réduction des décès et des hospitalisations pour une couverture vaccinale de 70% (scénario épidémiologique B)

Type de vaccin	Nombre de doses** (en millions)	Hospitalisations évitées (réduction relative par rapport à la totalité des hospitalisations sans vaccination à cause de l'épidémie en 2021 en %)						Décès évités (réduction relative par rapport à la totalité des décès sans vaccination à cause de l'épidémie en 2021 en %)					
		sévérité			sévérité + transmission			sévérité			sévérité + transmission		
Stratégies de vaccination *	Nombre de doses** (en millions)	Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale		
		50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%
Tous les 75 ans et plus	8,7	14,2	19,8	25,5	17,2	23,7	29,9	22,2	31,1	40	25,2	34,7	43,8
Tous les 65-74 ans	10,1	6,5	9,2	11,8	10,5	14,4	18,1	6	8,4	10,8	10,2	14	17,7
65-74 0	5,9	3,2	4,4	5,7	5,6	7,8	9,9	2,4	3,4	4,3	5,1	7	8,9
65-74 1	2	1,1	1,6	2	2	2,8	3,6	0,8	1,2	1,5	1,8	2,5	3,2
65-74 2+	2,2	2,5	3,5	4,5	3,4	4,8	6,1	3	4,2	5,4	4	5,5	7,1
Tous les 50-64 ans	17,5	7	9,9	12,7	21,8	29,2	35,8	3,1	4,4	5,6	19	25,5	31,5
50-64 0	12,1	3,8	5,3	6,9	15,1	20,5	25,7	1,4	2	2,6	13,3	18,2	22,8
50-64 1	3,4	1,1	1,6	2	4,5	6,3	8	0,4	0,6	0,8	3,9	5,5	7
50-64 2+	2	2,7	3,8	4,9	4,7	6,6	8,4	1,5	2,2	2,8	3,6	5	6,5
Tous les 18-49 ans	35,3	2,7	3,7	4,8	38,7	48,3	55,2	0,4	0,5	0,6	37,7	47,2	54,2
18-49 0	29,7	0,8	1,1	1,5	8,7	12,1	15,5	0,1	0,1	0,2	8,1	11,3	14,5
18-49 1	5	0,2	0,3	0,3	0,9	1,3	1,6	<0,0 5	<0,0 5	<0,0 5	0,8	1,1	1,4
18-49 2+	0,5	0,2	0,3	0,4	1,1	1,5	1,9	0	0	0,1	0,9	1,2	1,6

*0= sans comorbidité, 1 = avec une comorbidité, 2+ = avec au moins 2 comorbidités

** sur l'hypothèse d'un schéma à 2 doses

En prenant en compte le seul rôle de l'âge et à des fins de comparaison des résultats à nombre de doses fixes, l'impact de la vaccination de 5 millions de personnes (soit 10 millions de doses) selon le scénario de référence retenu⁹ conduirait à éviter :

- 26,4 à 27,0 % des décès totaux qui seraient observés en 2021 en l'absence de vaccination en ciblant les individus de 75 ans et plus selon le scénario épidémiologique A ou B respectivement ;
- 6,3 à 6,4 % des décès observés en 2021 en ciblant les 65-74 ans, indépendamment de leurs comorbidités ;
- 2,0 à 2,0 % des décès observés en 2021 en ciblant les 50-64 ans, indépendamment de leurs comorbidités ;
- 0,1 à 0,1 % des décès observés en 2021 pour les 18-49 ans.

Pour une efficacité vaccinale de 90%, la vaccination de 5 millions de personnes permettrait d'éviter 47,6 à 48,6% des décès de 2021 en ciblant les personnes de 75 ans et plus, 11,3 à 11,5 % en ciblant les 65-74 ans, 3,6 à 3,6 % en ciblant les 50-64 ans et 0,2 à 0,2 % en ciblant les 18-49 ans pour les scénarios A et B respectivement.

Pour un vaccin qui réduirait uniquement la sévérité de la maladie, la vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès.

Dans le scénario simulant une moindre efficacité du vaccin chez les personnes âgées de plus de 65 ans, l'ordre des stratégies reste inchangé mais l'impact obtenu est plus limité.

En prenant en compte le rôle de l'âge et des comorbidités, et à des fins de comparaison des résultats à nombre de doses fixes et à taille de population cohérente avec celles estimées en France pour chacun des sous-groupes, l'impact de la vaccination de 500 000 personnes (soit 1 million de doses) selon le scénario de référence retenu⁹ conduirait à éviter :

- 2,7 % des décès totaux qui seraient observés en 2021 en l'absence de vaccination en ciblant les 75 ans et plus ;
- 1,4 % des décès en ciblant les 65-74 ans avec au moins 2 comorbidités ; 0,43 % en ciblant ceux présentant une comorbidité et 0,43 % en ciblant les 65-74 ans sans comorbidité ;
- 0,8 % des décès en ciblant pour les 50-64 ans avec au moins 2 comorbidités, 0,13 % en ciblant ceux présentant une comorbidité et 0,13 % en ciblant les 50-64 ans sans comorbidité ;
- 0,02 % des décès en ciblant les 18-49 ans avec au moins une comorbidité; 0,01 % en ciblant les 18-49 ans sans prise en compte des comorbidités (Nota bene : effectif insuffisant dans cette tranche d'âge pour ceux présentant au moins deux comorbidités);

Des résultats équivalents sont observés pour la réduction des hospitalisations (cf. Figure 3).

Les figures 2 et 3 ci-après présentent la réduction des hospitalisations et décès évités par la vaccination selon le nombre de doses de vaccins nécessaires pour vacciner 70% des populations considérées.

⁹ Les hypothèses associées à la vaccination dans le scénario de référence correspondent à une couverture vaccinale maximale de 70%, un vaccin efficace uniquement sur la sévérité de la maladie et une efficacité sur une année entière de 50% selon une hypothèse conservatrice en l'absence d'information sur la durée de la protection conférée par la vaccination.

Figure 2 : Comparaison du nombre de décès évités pour les différentes stratégies de vaccination considérées selon le nombre de doses nécessaires (couverture vaccinale à 70%)

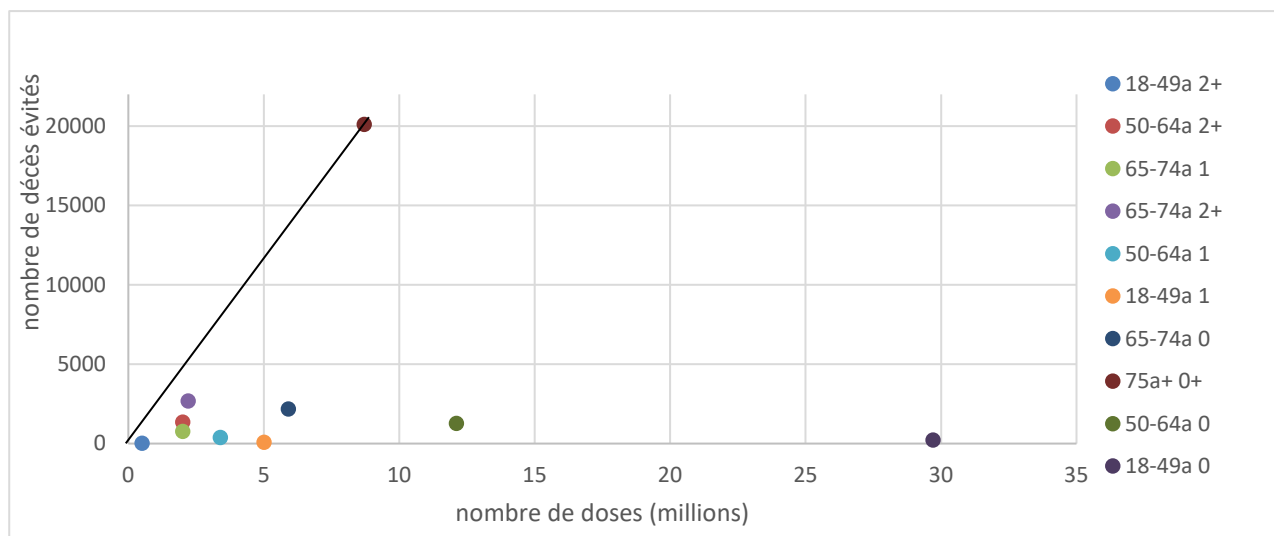
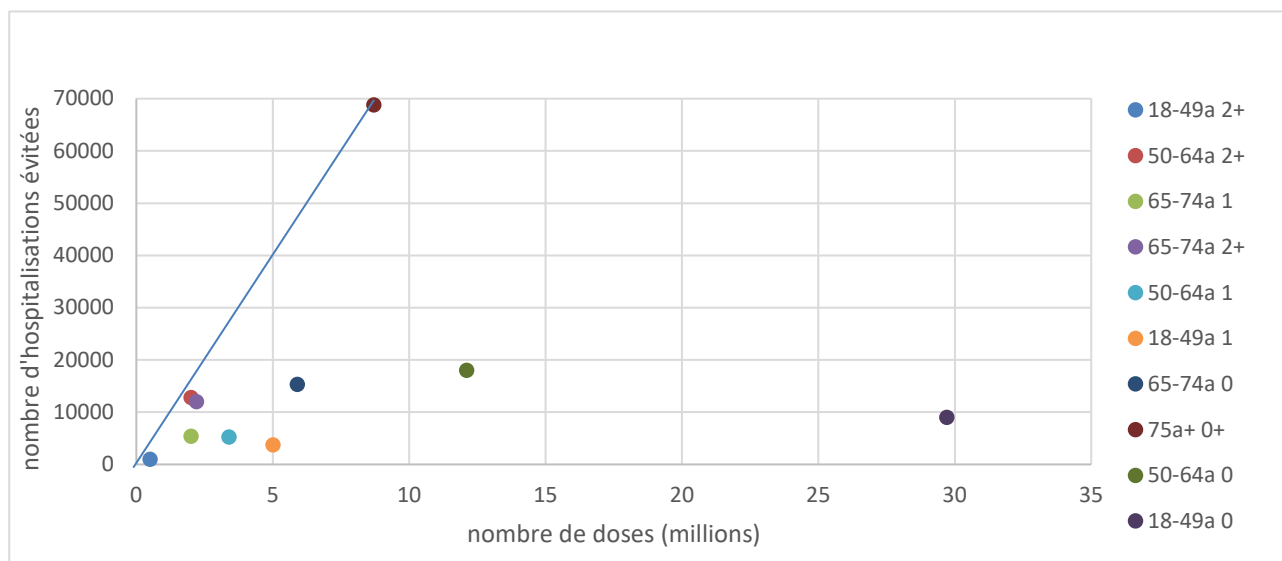


Figure 3 : Comparaison du nombre des hospitalisations évitées pour les différentes stratégies de vaccination considérées selon le nombre de doses nécessaires (couverture vaccinale à 70%)



Pour un vaccin qui réduirait uniquement la sévérité de l'infection sans avoir d'impact sur la transmission, une stratégie ciblant en priorité les 75 ans et plus est toujours préférable à toutes les autres stratégies quel que soit le critère considéré (hospitalisation et décès) et le scénario épidémiologique considéré (A ou B).

Cette stratégie présente en effet le meilleur ratio entre le nombre de doses consommées et le nombre de décès évités.

Les stratégies de vaccination à privilégier ensuite sont, par ordre d'impact décroissant : la vaccination des 65-74 ans avec au moins deux comorbidités, puis des 50-64 ans avec au moins deux comorbidités, puis de toutes les personnes âgées de 65-74ans, puis de toutes les personnes âgées de 50-64 ans, et enfin les 18-49 ans.

Pour un vaccin qui réduirait la sévérité de l'infection et également la transmission, la vaccination des 75 ans reste la stratégie optimale dans l'ensemble des scénarios considérés pour réduire la morbi-mortalité. De manière générale, le modèle prédit que lorsque le vaccin a aussi une efficacité sur la transmission, vacciner les groupes contribuant davantage à la transmission, notamment les 18-49 ans, devient ensuite plus intéressant. Cet effet dépend également du scénario épidémiologique considéré.

Conclusion

Quels que soient :

- les scénarios épidémiologiques considérés (A ou B) ;
- les profils de vaccins considérés (sévérité ou sévérité et transmission) ;
- les hypothèses d'efficacité vaccinale considérées ;

les résultats du modèle indiquent que la maximisation des décès et des hospitalisations évités par la vaccination est obtenue en ciblant d'abord les populations de 75 ans et plus.

Pour un vaccin qui ne réduirait que la sévérité de la maladie, quel que soit le scénario épidémiologique considéré, il est préférable de commencer la campagne en vaccinant d'abord les 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans présentant au moins deux comorbidités et les individus de 50-64 ans présentant au moins deux comorbidités.

Pour ce type de vaccin, la vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès.

Pour un vaccin qui réduirait également la transmission, la vaccination des 75 ans reste la stratégie optimale dans l'ensemble des scénarios considérée pour réduire la morbi-mortalité puis vacciner les groupes contribuant davantage à la transmission, notamment les 18-49 ans, devient plus intéressant. Cet effet dépend également du scénario épidémiologique considéré.

Ainsi, les résultats de ce modèle devront être actualisés régulièrement pour tenir compte des données disponibles sur les différents vaccins et du calendrier de livraisons de doses pour définir au mieux les stratégies les plus efficaces selon le nombre de doses disponibles.

7.2.2. Impact sur les années de vie perdues

Pour cette analyse, l'impact des comorbidités n'a pu être considéré en l'absence d'identification à ce stade de données robustes permettant de juger des années de vie perdues et de la perte de qualité de vie des patients atteints par la Covid-19 et présentant des comorbidités multiples.

Seuls les résultats par classe d'âge sont ici présentés.

Tableau 15 : Impact des différentes stratégies vaccinales sur le regain¹⁰ d'années de vie et de QALYs pour une couverture vaccinale de 70% (scénario épidémiologique A et B)

		Regain d'années de vie (réduction relative par rapport à la totalité des années de vies perdues sans vaccination à cause de l'épidémie en 2021, en %)						Regain de QALYs (réduction relative par rapport à la totalité des QALYs perdues à cause de l'épidémie en 2021, en %)					
Type de vaccin		sévérité			sévérité + transmission			sévérité			sévérité + transmission		
Groupe d'âge	Nombre de doses (millions)	Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale			Efficacité vaccinale		
		50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%	50%	70%	90%
Scenario A													
75+ ans	8,7	15,2	21,2	27,3	17,3	23,9	30,4	14	19,6	25,2	16,1	22,2	28,2
65-74 ans	10,1	8,7	12,2	15,7	11,5	15,9	20,1	8,5	11,9	15,3	11,2	15,5	19,6
50-64 ans	17,5	6,8	9,6	12,3	16,7	22,9	28,9	7,2	10,1	12,9	16,9	23,2	29,2
18-49 ans	35,3	1,2	1,7	2,1	30,9	41,7	50,6	1,8	2,5	3,3	31,2	42	50,9
Scenario B													
75+	8,7	14,6	20,5	26,4	17,8	24,5	30,9	13,5	18,9	24,2	16,6	22,8	28,8
65-74 ans	10,1	8,4	11,8	15,2	12,5	17,1	21,5	8,2	11,4	14,7	12,1	16,6	21
50-64 ans	17,5	6,8	9,5	12,2	21,9	29,3	36,1	7,1	10	12,8	22,1	29,5	36,3
18-49 ans	35,3	1,2	1,7	2,2	39,1	48,9	56,1	1,9	2,6	3,4	39,4	49,2	56,3

Lorsque le vaccin réduit la sévérité de l'infection sans avoir d'impact sur la transmission, une stratégie ciblant en priorité les individus âgés de 75 ans et plus est toujours préférable à une stratégie ciblant les 65-74 ans, qui est elle-même préférable à une stratégie ciblant les 50-64 ans et les 18-49 ans quel que soit le critère considéré (regain d'années de vie ou de QALYs) et le scénario épidémiologique (A ou B).

Dans les scénarios où le vaccin réduit également la transmission, la vaccination des plus de 75 ans reste la stratégie optimale pour les 2 scénarios épidémiologiques. De manière générale, le modèle prédit que lorsque le vaccin a aussi une efficacité sur la transmission, vacciner les groupes plus jeunes, notamment les 18-49 ans, devient plus intéressant en termes de regain d'années de vie ou de QALYS par la vaccination.

¹⁰ Les pertes d'années de vie et de QALYs évitées par la vaccination sont qualifiées de regain d'années de vie et de regain de QALYs pour tenir compte du fait qu'elles n'auraient pas été perdues en absence de la COVID-19.

Conclusion

En tenant compte de l'espérance de vie des individus, les résultats de ce modèle confirment qu'il est toujours préférable de vacciner en priorité les 75 ans et plus plutôt que des individus plus jeunes pour maximiser les bénéfices en santé (regain d'années de vie ou de QALYs). Les stratégies à privilégier ensuite dépendent du type d'efficacité considéré.

8. Population cible

Selon l'Insee, il est estimé qu'au 1er janvier 2020 que 12,9 millions de personnes ont entre 50 et 64 ans et 13,75 millions de personnes ont 65 ans et plus dont 6,3 millions ont plus de 75 ans.

Tableau 16 : Chiffres INSEE : population par groupe d'âges au 1er janvier 2020

Année	Total	0 à 17 ans	18 à 49 ans	50 à 64 ans	65 -74 ans	Plus de 75 ans
2020	67 063 703	11 520 927	26 006 608	12 985 750	7 377 042	6 373 536

Source : Insee, estimations de population (résultats provisoires à fin 2019) - Mis à jour : janvier 2020, Champ : France inclus Mayotte,

La prévalence des comorbidités identifiées à partir de la revue de la littérature menée par la HAS comme à **risque avéré** d'hospitalisations ou de décès a été estimée à partir de l'enquête ESTEBAN 2014-2016 (27).

Cette enquête a porté sur un échantillon de 2 105 adultes de 18 à 74 ans représentatifs de la population générale française. Cette enquête comportait un recueil de données par questionnaire en face à face, auto-questionnaire et un examen de santé. Les données individuelles ont ensuite été appariées avec le SNDS. La taille de l'échantillon de l'étude n'a pas permis de considérer les personnes transplantées d'organes solides et les personnes atteintes de trisomie 21 dont la prévalence en population est plus faible.

Ces prévalences permettent d'estimer les effectifs suivants :

	Esteban (2014-2016)			INSEE
	18-49 ans	50-64 ans	65-74 ans	75 ans et plus
Sans comorbidité	21,22 millions	8,65 millions	4,20 millions	6,25 millions
Avec une comorbidité*	3,58 millions	2,39 millions	1,46 millions	
Avec 2 comorbidités	330 000	770 000	950 000	
Avec 3 comorbidités ou +	50 000	660 000	600 000	

* les comorbidités considérées sont : hypertension compliquée*, Insuffisance cardiaque, Cancer actif 3 ans, BPCO ou insuffisance respiratoire, Diabète, Insuffisance rénale chronique, Obésité (IMC \geq 30kg/m²). Ces estimations ne tiennent pas compte des personnes transplantées et des patients atteints de trisomie 21.

La population cible est évaluée sur la base de la stratégie de priorisation des populations à vacciner rappelées au chapitre Recommandations.

La population de la phase 1 est estimée à **842 000 personnes** dont :

- 752 000 personnes fréquentent un établissement d'hébergement pour personnes âgées.
- Environ 90 000 professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s).

La population cible pour la phase 2 et 3 est estimée à **34,1 millions de personnes dont 23,4 millions en ciblant les plus à risque** dont :

- 6,4 millions environ de personnes de 75 ans et plus
- 7,3 millions de personnes âgées de 65-74 ans environ dont 3 millions avec au moins une comorbidité identifiée comme à risque confirmé de forme grave ou de décès
- 13,0 millions âgées de 50-65 ans dont 8, 82 millions avec au moins une comorbidité identifiée comme à risque confirmé de forme grave ou de décès ;
- 4 millions âgées de 18-49 ans avec au moins une comorbidité identifiée comme à risque confirmé de forme grave ou de décès ;
- 2,2 millions de professionnels de santé quel que soit le mode d'exercice et de 1,2 million de professionnels du secteur social et médico-social (environ 1,2 million de personnes âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s)).

9. Recommandations internationales

Le vaccin BNT162b2 de Pfizer et BioN-Tech est le premier vaccin contre le SARS-CoV-2 ayant demandé une autorisation auprès des autorités de santé américaines et européennes.

A ce jour, plusieurs pays ont donné un avis favorable à l'utilisation du vaccin BNT162b2 de Pfizer/BioNTech : la Grande Bretagne (le 02/12/2020) (34-36), le Bahreïn (le 04/12/2020) (37), le Canada (09/12/2020) (38, 39), les Etats-Unis (le 11/12/2020) (40-42) et Singapour (le 14/12/2020) (43).

Le 2 décembre 2020, le Royaume-Uni a validé la recommandation du MHRA (44) et a donné au vaccin « une autorisation temporaire d'utilisation », devenant ainsi le premier pays occidental à approuver un vaccin COVID-19 pour une utilisation nationale. Le programme de vaccination a débuté le 8 décembre 2020. Suite aux premiers cas de réactions anaphylactiques, la MHRA a déconseillé le vaccin aux personnes ayant des antécédents de réaction allergique « significative » (34).

Le 4 décembre 2020, le Bahreïn est devenu le deuxième pays à donner l'autorisation d'utilisation d'urgence du vaccin (37), après l'approbation de son Agence nationale de réglementation sanitaire, la *National Health Regulatory Authority* (NHRA).

Au Canada, le 09/12/2020 (38), une autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été délivrée par Santé Canada après que Pfizer a soumis une demande d'EUA en novembre 2020.

Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) a autorisé l'utilisation du BNT162b2 dans le cadre d'une EUA (*Emergency Utilization Autorization*) le 11 décembre 2020 (45). Elle est intervenue après une analyse intermédiaire positive de l'essai clinique de phase III le 10 novembre 2020 et le dépôt d'une demande d'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA 27034) le 20 novembre.

Le 14 décembre 2020, la *Health Sciences Authority* (HSA) donne l'autorisation de mise sur le marché du vaccin à Singapour (43).

En Europe. Pfizer et BioNTech ont déposé, le 1^{er} décembre 2020, une demande d'autorisation de mise sur le marché conditionnelle auprès de l'EMA, après un processus de « rolling review » (procédure d'évaluation en continu) débuté le 6 octobre 2020. Une autorisation de mise sur le marché conditionnelle a été accordée le 21 décembre 2020 par l'EMA (2, 3) et validé par la commission européenne le 22 décembre 2020.

SwissMedic donne l'autorisation de mise sur le marché du vaccin en Suisse le 19 décembre, ce qui fait de la Suisse le premier pays européen à autoriser ce vaccin (46-48)

Tableau 17 : Recommandations internationales

Pays	Date d'autorisation	Date de commercialisation	Cadre réglementaire	Recommandations vaccinales	Périmètre du programme de vaccination actuel	Stratégies de priorisation et d'allocation initiale des doses	Prise en charge et conditions
Etats-Unis	11 Décembre 2020	14 Décembre 2020	<p>• Indications :</p> <p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus</p> <p>• Contre-indication :</p> <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <p>• Cadre réglementaire (40):</p> <p>• Autorisation d'utilisation en urgence</p> <p>les événements indésirables, les hospitalisations et les décès liés à la vaccination</p> <p>une population d'étude qui comprend des personnels de santé, des femmes enceintes, des individus avec une immunodéficiência et une sous-population avec des comorbidités</p>	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination (40) sont :</p> <p>Personnels de santé ;</p> <p>Résidents des établissements de soins de longue durée</p> <p>Les recommandations seront régulièrement actualisées pour tenir compte des nouvelles données et de la disponibilité des doses en vaccin.</p>	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation établie par l'ACIP en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence de d'autres spécialités disponibles.</p> <p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de priorité, s'étendent aux populations suivantes (41) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Professionnels de santé • Personnels travaillant dans des industries dites essentielles dans l'infrastructure américaine • Adultes ayant des facteurs de risque de développer un COVID grave quel que soit leur âge • Personnes âgées de 65 ans et plus 	<p>Oui</p> <p>Le vaccin est actuellement distribué gratuitement.</p> <p>Conditions :</p> <p>Des frais d'administration peuvent être facturés</p>

Royaume-Uni	2 Décembre 2020	8 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Cadre réglementaire (33) : • Autorisation temporaire d'utilisation • Cette autorisation n'est pas une autorisation de mise sur le marché 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination sont (34) :</p> <p>Personnes âgées de 80 ans et plus qui ont rendez-vous à l'hôpital dans les prochaines semaines ;</p> <p>Personnes vivant et travaillant dans les maisons de soins ;</p> <p>Personnels de santé à haut risque de développer un COVID sévère</p> <p>Les recommandations seront régulièrement actualisées pour tenir compte des nouvelles données et de la disponibilité des doses en vaccin.</p>	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation établie par le JCVI en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence d'autres spécialités disponibles.</p> <p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de priorité, s'étendent aux populations suivantes (35) :</p> <p>Résidents d'un foyer de soins pour personnes âgées et leurs aidants</p> <p>Personnes âgées de 80 ans et plus</p> <p>Professionnels de santé et du social de première ligne</p> <p>Personnes âgées de 75 ans et plus</p> <p>Personnes âgées de 70 ans et plus et cliniquement vulnérables</p> <p>Personnes âgées de 65 ans et plus</p> <p>Personnes âgées entre 16 et 64 ans avec des facteurs de risque de développer une forme grave ou un décès</p> <p>Personnes âgées de 60 ans et plus</p> <p>Personnes âgées de 55 ans et plus</p> <p>Personnes âgées de 50 ans et plus</p> <p>Hors cibles de la recommandation :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes enceintes 	OUI Prise en charge à 100 %
Canada	9 Décembre 2020	14 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le 	OUI	<p>Le programme vaccinal sera étendu plus largement selon les périmètres de recommandations dès que possible.</p> <p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination (39) :</p>	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation établie par le NACI en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence d'autres spécialités disponibles.</p>	OUI Prise en charge à 100%

		<p>virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus</p> <ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication : <p>Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cadre réglementaire (37) : • Autorisation de mise sur le marché conditionnelle avec : <p>des rapports mensuels de surveillance de l'innocuité après la mise sur le marché, y compris des renseignements sur les effets indésirables graves ou non ayant eu lieu au Canada et à l'étranger</p> <p>tout autre donnée sur l'innocuité et l'efficacité du médicament à long terme, y compris les données finales des essais cliniques en cours</p> <p>d'autres données sur la qualité confirmant que les processus et les contrôles de fabrication produiront de manière uniforme un produit de qualité qui convient à l'utilisation prévue</p>		<p>Résidents des maisons de soin</p> <p>Personnels de santé et de soin travaillant dans des maisons de soins de longue durée</p> <p>Personnels de santé</p> <p>Les populations concernées diffèrent selon chaque région, la liste ci-dessus est non exhaustive.</p>	<p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de priorité, s'étendent aux populations suivantes (39) :</p> <p>Âges avancés</p> <p>Personnes avec des facteurs de risques</p> <p>Personnels de santé et personnels des établissements de soins de longue durée</p> <p>Agents essentiels à la gestion de la crise COVID</p> <p>Personnes en contact rapproché de personnes à haut risque de développer une maladie grave ou de décès</p> <p>Personnes qui ne peuvent pas télétravailler et qui ont un risque d'exposition au COVID-19 (police, pompier, personnel d'épicerie)</p> <p>Milieus où les gestes barrières et les mesures de prévention sont difficiles à mettre en oeuvre,</p> <p>Milieus où l'accès aux infrastructures de santé sont difficiles et où l'infection pourrait avoir des conséquences disproportionnés</p>	
Singapour	14 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : <p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus</p>	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination (37) :</p> <p>Personnels de santé ;</p> <p>Population vulnérable (personnes âgées, personnes à haut risque de développer une maladie à COVID grave)</p>	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence d'autres spécialités disponibles.</p> <p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de</p>	Oui Gratuit

			<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients 			<p>priorité, s'étendent aux populations suivantes (42) :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Personnels de santé • Population vulnérable (personnes âgées, personnes à haut risque de développer une maladie à COVID grave) <p>Hors cibles de la recommandation en attendant des données d'innocuité et d'efficacité supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Femmes enceintes • Immunodéprimés • Enfants de moins de 16 ans 	
Bahrain	4 Décembre 2020	16 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus (37) • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients 	NON		Il n'y pas de recommandations qui suggèrent l'utilisation du vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA ou du vaccin Sinopharm COVID-19.	Oui Gratuit
Suisse	19 Décembre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination (46) :</p> <p>Personnes vulnérables (personnes âgées et celles présentant une maladie préexistante)</p>	<p>Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est recommandé selon une stratégie de priorisation de l'OFSP et le CFV et en fonction de la disponibilité du vaccin et en l'absence d'autres spécialités disponibles.</p> <p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de</p>	Oui prise en charge à 100% par l'assurance maladie obligatoire

			<ul style="list-style-type: none"> • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Cadre réglementaire (48) : Autorisation de mise sur le marché : avec une collecte constante et continue d'informations sur la sécurité, l'efficacité et la qualité du vaccin 			<p>priorité, s'étendent aux populations suivantes (47) :</p> <p>Personnels de santé en contact avec des patients et le personnels accompagnant les personnes vulnérables</p> <p>Personnes vivant avec des personnes vulnérables</p> <p>Résidents et le personnel des institutions communautaires présentant un risque accru d'infections et de formes graves</p>	
Arabie Saoudite	10 Décembre 2020		<ul style="list-style-type: none"> • Cadre réglementaire : Autorisation de mise sur le marché 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination (49) :</p> <p>Personnes vulnérables : personnes âgées de plus de 65 ans, personnes souffrant d'obésité, de maladies chroniques graves (immunodéprimés, ATCD d'AVC, asthme, diabète, maladie rénale chronique ou encore exerçant des professions particulièrement exposées au virus)</p>	<p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de priorité, s'étendent aux populations suivantes :</p> <p>Personnes âgées de plus de 50 ans</p> <p>Autres personnels de santé</p> <p>Personnes souffrant de maladie moins grave</p>	Oui Gratuit
Mexique	26 Novembre 2020	11 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Cadre réglementaire : Autorisation d'utilisation en urgence (50) 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination :</p> <p>Personnels de santé en première ligne dans la lutte contre la COVID-19</p>	<p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissante de priorité, s'étendent aux populations suivantes (51) :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Autres personnels de santé – Personnes âgées de plus de 80 ans – Personnes âgées de 70 à 79 ans – Personnes âgées de 60 à 69 ans – Personnes âgées de 50 à 59 ans – Personnes âgées de 40 à 49 ans – Population de moins de 40 ans 	Oui Gratuit

Israël	11 Décembre 2020	19 Décembre 2020	<ul style="list-style-type: none"> • Indications : Le vaccin BNT162b2 COVID-19 mRNA est indiqué pour l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus • Contre-indication : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients • Cadre réglementaire : Autorisation d'utilisation en urgence (accord donné par la FDA) 	OUI	<p>Les populations actuellement éligibles à la vaccination :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Personnels de santé <p>Personnes âgées de plus de 60 ans</p>	<p>Les périmètres de la recommandation, décrites dans l'ordre décroissant de priorité, s'étendent aux populations suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Populations à risque de développer un COVID grave (diabète, obésité, immunodéprimé) – Populations à risque d'exposition au coronavirus (professeurs, travailleurs sociaux, prisonniers) <p>Hors cibles de la recommandation en attendant des données d'innocuité et d'efficacité supplémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Femmes enceintes et allaitantes <p>Enfants de moins de 16 ans</p>	
Jordanie	15 Décembre 2020						Oui Gratuit

10. Recommandations vaccinales

10.1. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2

Dans ses recommandations préliminaires de priorisation des personnes à vacciner publiées le 30 novembre 2020 (1), la HAS a défini les objectifs initiaux du programme de vaccination contre le SARS-CoV-2, tel qu'il pourrait être implémenté en 2021 en France, une fois que les vaccins contre le SARS-CoV-2 disposeraient d'une AMM, qui étaient de :

1. réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) ;
2. maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le système de santé en période d'épidémie.

Ces recommandations préliminaires s'inscrivent dans une approche populationnelle et de santé publique. Elles tiennent compte également d'un contexte d'approvisionnement progressif des doses de vaccins au fil de l'année 2021 et se fondent sur les données scientifiques disponibles à date, notamment sur l'ensemble des études épidémiologiques publiées relatives :

- aux facteurs de risque avérés de développer une forme sévère de la maladie ;
- aux facteurs de risque d'exposition accrue à la Covid-19.

L'analyse des données disponibles ainsi que les premières analyses issues du modèle populationnel décrit au chapitre 7, ont ainsi permis d'établir le rôle prépondérant de l'âge comme facteur de risque indépendant de Covid-19 sévère :

- L'âge est le facteur le plus fortement associé au risque d'hospitalisation ou de décès dans toutes les études. Ces études montrent un accroissement quasi-exponentiel du risque par décennie supplémentaire dès 50 ans,
- L'influence jouée par les comorbidités ou maladies chroniques apparaît moindre et l'appréciation du niveau de risque de chacune d'elle est variable et a conduit la HAS à considérer parmi la liste de comorbidités étudiées celles dont le sur-risque était confirmé à ce jour et celles pour lesquelles les données étaient non concluantes ou discordantes ;
- Le modèle populationnel indique que la stratégie permettant de minimiser le nombre de décès et d'hospitalisations est la vaccination des populations les plus âgées.

La HAS avait donc recommandé de protéger en priorité les populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection et établi une stratégie de priorisation des personnes à vacciner, selon 5 phases d'approvisionnement (1) (cf. Tableau ci-dessous).

Tableau 18 : Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner selon le calendrier prévisionnel d’approvisionnement en vaccins

<p>Phase 1 (dès livraison des premières doses disponibles)</p>	<p>Personnes âgées à haut risque de mortalité du fait de leur âge élevé et de leur mode de résidence en collectivité : résidents d’établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (USLD ...)</p> <p>Dans un contexte probable de limitation des doses disponibles initialement : professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s)¹¹)</p>
<p>Phase 2 :</p>	<p>Personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les plus âgées/présentant une ou plusieurs comorbidité(s)</p> <p>Puis les personnes âgées de 65-74 ans, en priorisant celles présentant une ou plusieurs comorbidités (identifiées comme à risque confirmé de forme grave ou de décès) en cas d’insuffisance de doses</p> <p>Professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s) quel que soit le mode d’exercice</p>
<p>Phase 3</p>	<p>Personnes à risque du fait de leur âge (50 ans-65 ans) ou de comorbidité(s) et non vaccinées antérieurement.</p> <p>Professionnels de santé et du secteur médico-social, évoqués dans les phases précédentes non vaccinés antérieurement</p> <p>Opérateurs essentiels et professionnels des secteurs essentiels en charge de l’éducation en contact étroit avec du public ou encore les opérateurs essentiels indispensables aux activités économiques du pays</p>
<p>Phase 4</p>	<p>Personnes vulnérables et précaires (sans domicile fixe...), vivant en collectivités (prisons, établissements psychiatriques, foyers) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité.</p> <p>Professionnels prenant en charge les personnes vulnérables dont les travailleurs sociaux non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité.</p> <p>Personnes vivant dans des hébergements confinés ou encore travaillant dans des lieux clos favorisant l’acquisition de l’infection (ouvriers du bâtiment, abattoirs, etc) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité.</p>
<p>Phase 5</p>	<p>Autres tranches de la population susceptibles d’être infectées (18-50 ans) et non ciblées antérieurement</p>

¹¹ Les comorbidités inclues l’obésité IMC > 30

En l'état actuel de l'épidémie plaçant la France en situation de forte circulation virale sur l'ensemble du territoire la HAS et compte tenu :

- de l'allocation progressive en doses de vaccins ne permettant pas de disposer d'une quantité importante de vaccins permettant d'atteindre une couverture vaccinale élevée des individus qui contribuent le plus à la diffusion du virus SARS-COV-2 ;
- de la revue de la littérature sur les facteurs de risque de forme grave et de décès et les facteurs de risque d'exposition accrue à la Covid-19 (cf. recommandation de priorisation du 30 novembre 2020, page 13 et suivantes (1))
- de l'indication délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Pfizer / BioNTech dans « l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus » et les données d'efficacité cliniques et de sécurité disponibles à ce stade pour ce vaccin (efficacité sur les formes symptomatiques de covid-19 et non sur sa transmission),
- les résultats du modèle populationnel de type transmission dynamique développé à sa demande par l'Institut Pasteur et l'EHESP en collaboration avec Santé publique France. Ce modèle a évalué l'impact de différentes stratégies de vaccination ciblant les individus selon l'âge ou la présence d'une ou plusieurs comorbidités. Le modèle prédit que, pour un vaccin efficace sur la maladie uniquement, quel que soit le scénario épidémiologique considéré, et les hypothèses considérées d'efficacité ou de couverture vaccinale, il est préférable de commencer la campagne en vaccinant d'abord les 75 ans et plus, plutôt que des individus plus jeunes présentant une ou plusieurs comorbidités, puis de vacciner les individus de 65-74 ans et en particulier ceux présentant plusieurs comorbidités puis les individus de 50-64 ans et en particulier présentant plusieurs comorbidités. La vaccination des individus les plus jeunes de 18-49 ans ne conduit qu'à très faiblement réduire le nombre de décès.

La HAS maintient les objectifs d'une campagne de vaccination telle qu'elle pourrait être mise en œuvre en France dès le début de l'année 2021 (cf. plus haut).

Elle maintient également la stratégie de priorisation établie dans le rapport du 30 novembre 2020 et précisée dans l'avis du 18 décembre 2020 et conclut donc que, pour répondre aux deux objectifs précités et afin de minimiser les hospitalisations et décès associés à la Covid-19 en France, la vaccination contre le SARS-CoV-2 doit être proposée prioritairement, dans les premières phases du programme de vaccination (phase 1, 2, 3), aux populations les plus à risque de formes graves et les plus exposées au risque d'infection, c'est-à-dire les populations associant notamment un âge élevé, des comorbidités et des conditions d'hébergement collectifs.

Les objectifs du programme et la stratégie de priorisation seront susceptibles d'évoluer selon les connaissances acquises sur l'efficacité des vaccins sur les formes asymptomatiques et sur la transmission.

En particulier, d'autres comorbidités dont le rôle dans la survenue de formes graves de Covid-19 est encore discutable en raison de résultats d'études non concordants ou trop limités à ce stade pourront être prises en compte. Dans ses recommandations complémentaires du 18 décembre 2020 venant préciser les recommandations préliminaires adoptées par décision du 27 novembre 2020 (1), la HAS a ainsi indiqué que « la revue de la littérature sera actualisée au fil de l'eau [et que], dans l'attente de nouvelles données publiées, » et qu'« elle n'exclut pas pour autant - sur la base d'une appréciation du rapport bénéfice/risque individuel - que soit envisagée, très précocement dans la campagne,

une vaccination de sous-populations non âgées mais particulièrement vulnérables[1] et exposées au Covid-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés...). Ainsi, les médecins (en particulier pour les domaines cités) pourront au cas par cas proposer la vaccination aux patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs, dès lors que les doses de vaccins seront disponibles et que la DGS sera en mesure d'organiser localement les circuits logistiques en lien avec les ARS et les structures de soins.»

Par ailleurs, la HAS réévaluera la stratégie proposée dès lors que la disponibilité en doses de vaccins sera plus importante et que des données sur l'efficacité éventuelle des vaccins sur la réduction de l'infection (et pas seulement de la maladie) et de la transmission entre individus seront disponibles. L'objectif de contrôle de l'épidémie par la vaccination pourrait ainsi être envisagé.

La HAS rappelle enfin que la vaccination constitue le moyen de prévention le plus efficace pour prévenir la Covid-19 en complément des stratégies d'intervention non pharmaceutiques (distanciation sociale, mesures barrières). La mise en place de la campagne de vaccination et le nombre de doses disponibles, ne permettra pas à ce stade un relâchement des autres mesures barrières.

10.2. Place spécifique du vaccin BNT162b2 de Pfizer/BioNTech

Dans le contexte de la pandémie actuelle, de la saisine de la HAS le 13 juillet 2020 par la DGS pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2 et des données disponibles à ce jour sur le vaccin BNT162b2 des laboratoires Pfizer/BioNTech, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'EMA a délivré une autorisation de mise sur le marché conditionnelle avec indication « immunisation active pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 16 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalle réguliers jusqu'à la fin de l'étude pivotale et de l'analyse de ses résultats ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, premier vaccin utilisant une plateforme à ARNm à obtenir une autorisation d'utilisation chez l'Homme, dans une indication limitée à la population des sujets de 16 ans et plus (à raison de 2 doses de 30 µg espacées d'au moins 21 jours d'intervalle). Cependant, d'autres vaccins utilisant ce même type de plateforme sont en cours de développement, notamment pour les virus Zika, de la grippe, de la rage et virus Ebola (52) ;
- Son immunogénicité humorale et cellulaire : dans les essais de phase 1/2, après primo-vaccination et rappel, les titres d'anticorps neutralisants étaient plus élevés chez les sujets âgés de 18 à 55 ans que chez ceux de 65 à 85 ans, mais les réponses étaient comparables ou supérieures à celles retrouvées chez les patients convalescents des deux groupes d'âge ; dans un essai de phase 1, la vaccination par BNT162b2 induit une forte réponse des lymphocytes T CD4+ (de type Th1) et CD8+ spécifiques de multiples épitopes de la protéine S ;
- Jusqu'à présent, les données montrent la persistance des anticorps neutralisants au moins 2 mois après la seconde dose, même s'il n'y a pas de corrélat de protection établi à ce jour ;
- Son efficacité à court terme (durée de suivi médiane de 1,5 mois) sur la réduction des épisodes de Covid-19 symptomatiques confirmés par PCR, survenus à partir du 7^e jour après la seconde dose, dans la population des sujets de 16 ans et plus, sans antécédents de

[1] la HAS a prévu d'actualiser la revue de la littérature relative aux facteurs de risque de forme grave de Covid -19

Covid-19, qui atteint 95,0% (IC95%=[90,3-97,6]), reste similaire quel que soit le statut antérieur par rapport à la Covid-19 (EV de 94,6% (IC95%=[89,9-97,3])). Cette efficacité serait similaire en incluant les participants randomisés avec sérologie ou PCR SARS-CoV-2 positive à l'inclusion.

- Une efficacité vaccinale moindre entre les deux doses (EV de 52,4% (IC95%=[29,5-68,4]), mais qui semble débiter environ 12 jours après la 1^o dose (mais dont l'évaluation ne tient pas compte du délai d'efficacité de la première dose) ;
- Des analyses exploratoires suggérant des niveaux d'efficacité similaires entre groupes d'âge, quel que soit le sexe, ou la présence ou non de comorbidités (restreintes au calcul du score de Charlson) : chez les participants âgés de 65 et plus l'efficacité était de 94,7% (IC95%=[66,7-99,9]) . Dans le contexte d'une faible taille d'échantillon, l'analyse chez les 75 ans et plus ne permet pas de conclure sur une efficacité (EV=100% (IC95%=[-13,1-100])) ;
- L'absence de données dans la tranche d'âge des 12-15 ans, en particulier sur la tolérance, et chez les femmes enceintes ;
- L'absence de cas de Covid-19 dans les deux bras de l'étude dans la tranche d'âge des 16-17 ans ne permettant de statuer sur une efficacité, toutefois sans événement indésirable notable chez les sujets vaccinés ;
- A ce stade, les données ne permettent pas de démontrer l'impact de la vaccination par le BNT162b2 sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni sur la mortalité. On note toutefois un effet sur l'incidence des formes sévères, avec une EV de 88,9% (IC95%=[20,1-97,7]).
- L'absence d'exploration d'une efficacité sur l'infection ou la transmission virale ;
- Le profil de tolérance à court terme (suivi sur 2 mois) globalement satisfaisant, avec toutefois, 4 cas de paralysie faciale survenus dans le groupe de sujets vaccinés (avec absence de cas dans le groupe contrôle) ;

La HAS **conclut à une efficacité vaccinale du BNT162b2 contre les cas de Covid-19 symptomatiques**, l'efficacité restant toutefois à confirmer contre les formes sévères et à démontrer pour les hospitalisations et la mortalité, ainsi que contre l'infection ou la transmission virale.

La HAS estime que le vaccin BNT162b2 peut être utilisé à partir de l'âge de 16 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19.

Bien que les données de sécurité et d'efficacité du vaccin chez les plus de 75 ans soient limitées à ce stade, par une faible taille d'échantillon, les résultats rapportés pour la tranche d'âge de plus de 65 ans (bonne tolérance, VE d'au moins 66,7%) et spécifiquement pour les personnes de 75 ans ou plus ne suggèrent pas de différence notable. Les personnes âgées développent des formes graves de Covid-19 pour laquelle il n'existe pas actuellement de traitement curatif. Ainsi la HAS considère que le risque de développer des formes graves et de décès de la Covid-19 sont en faveur de l'utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.

La stratégie de priorisation établie par la HAS dans son rapport préliminaire du 30 novembre est donc maintenue et le vaccin BNT162b2 développé par Pfizer / BioNTech peut être utilisé dans ce cadre, notamment dans la première phase où seront ciblées les personnes possible-ment très âgées et présentant potentiellement des comorbidités.

La HAS estime que les médecins pourront proposer la vaccination avec le BNT162b2 au cas par cas, sur la base de la balance bénéfices/risques individuelle, chez les patients pour lesquels les risques liés à la Covid-19 apparaissent majeurs, au regard de la présence de facteurs de vulnérabilité particuliers et/ou de certaines comorbidités, augmentant le risque chez ces sujets (dès lors que les doses de vaccins seront disponibles). La consultation médicale préalable à la vaccination au cours de laquelle sera prescrit le vaccin devra permettre d'évaluer au cas par cas la pertinence de la vaccination. Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant notamment d'accompagner la visite médicale de pré-vaccination en apportant au médecin toutes les informations utiles sur les vaccins en vue de l'échange avec leurs patients.

La HAS estime à ce stade, qu'il n'y a pas lieu de vacciner systématiquement les personnes ayant déjà développé une forme symptomatique de la Covid-19. Toutefois, dans le respect des recommandations préliminaires du 30 novembre, ces personnes doivent pouvoir être vaccinées si elles le souhaitent à l'issue d'une décision partagée avec le médecin. Dans ce cas il paraît alors préférable de respecter un délai minimal de 3 mois à partir du début des symptômes.

Enfin, la HAS recommande que les personnes contact d'un cas confirmé se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises (53), avant d'envisager une vaccination.

En l'absence de données robustes sur la tolérance et l'efficacité du vaccin BNT162b2 au cours de la grossesse, conformément au RCP, la HAS souligne que son utilisation chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus. Il est conseillé de ne pas vacciner durant l'allaitement.

La HAS ne recommande pas l'utilisation de ce vaccin chez les personnes présentant des antécédents d'allergies de type anaphylactique, compte tenu des cas rapportés en Grande-Bretagne, et en attente de données complémentaires.

La HAS souligne que la vaccination par voie IM est possible chez les patients sous anticoagulants avec une INR dans la cible thérapeutique, à conditions de respecter certaines précautions (recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une pression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome (54)). Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si, de l'avis du médecin référent, l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque. Il ne faut pas pratiquer d'injection par voie sous-cutanée chez les patients sous anticoagulants et chez les patients présentant un trouble de l'hémostase, car cette voie pourrait exacerber la réactogénicité locale et l'immunogénicité induite n'a pas été évaluée.

La HAS souligne que le délai de 21 jours entre les deux doses vaccinales doit être respecté. En cas de délai supérieur à 21 jours après l'injection de la première dose, la vaccination peut reprendre quel que soit le retard (il n'est pas nécessaire de recommencer le schéma vaccinal dès le début).

Les conditions de stockage et de conservation du BNT162b2 nécessitant des dispositions particulières, il conviendra d'être particulièrement vigilant sur ce point.

En l'absence de donnée disponible à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin BNT162b2 avec d'autres vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours devra alors être respecté.

Au vu de l'absence de donnée à ce jour sur l'impact de la vaccination avec le BNT162b2 sur le risque de transmission du SARS-CoV-2, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale à ce stade.

Toutefois, à ce stade, la HAS note que :

- l'efficacité vaccinale n'a pu être évaluée chez les sujets les plus jeunes (<18 ans) ;
- l'efficacité sur l'infection ou la transmission virale n'a pas été évaluée ;
- la tolérance du vaccin chez les sujets ayant une sérologie positive à l'inclusion était bonne.

Par ailleurs, la HAS insiste sur le fait que l'essai de phase 3 devra être poursuivi afin de pouvoir disposer de données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance à plus long terme et souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans l'essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place :

- d'études post-autorisation notamment sur les populations vaccinées dans la première phase de la campagne (Ehpad).
- d'une étude avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination

Enfin, au vu des résultats encourageants sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 à partir du 12^e jour, la HAS préconise la mise en place d'un essai clinique sur l'efficacité vaccinale avec un schéma en une dose unique.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données épidémiologiques.

ANNEXES

Annexe 1. Données d'immunogénicité dans la phase 1 de l'étude BNT162-01 (NCT04380701)

Les données d'immunogénicité obtenues dans cet essai ont fait l'objet d'une publication par Sahin *et al* (cf. pré-print).

Méthodologie

L'étude de phase 1 BNT162-01 évaluait la tolérance et l'immunogénicité de 5 candidats vaccins à différentes doses. Le candidat vaccin BNT162b2 a été administré à des adultes âgés de 18 à 55 ans, par voie IM, à des doses croissantes de 1, 3, 10, 20 ou 30 µg injectées à 21 jours d'intervalle (N=12 sujets par dose).

Seules les données relatives au BNT162b2 à la dose de 30 µg sont présentées ci-après.

Au total, le candidat vaccin BNT162b2 a été administré toutes doses confondues, à 60 sujets dont 43% étaient des hommes, 100% étaient d'origine caucasienne, avec un âge médian de 42 ans. Tous les sujets du groupe vacciné par 30 µg de BNT162b2 ont reçu deux doses.

Dans cette étude, la réponse humorale en termes de production d'anticorps (Ac) neutralisants (*serum neutralization assay*) et d'IgG anti-S1 et IgG anti-*Receptor binding domain* (RBD) a été évaluée à J1 (avant la dose 1) et 7 jours après la dose 1 (J8) ; à J22 (avant la dose 2) et 7 jours, 14 jours et 21 jours après la seconde dose (et jusqu'à 85 jours après l'injection de la 1ère dose, soit 63 jours après la seconde dose selon Sahin *et al*).

La réponse cellulaire T a été caractérisée par *enzyme-linked immuno-spot* (ELISPOT) et par marquage intra-cellulaire de cytokines analysé par cytométrie en flux.

Des échantillons de sang ont été prélevés avant la première dose de vaccin et à J29, soit 7 jours après la deuxième dose de vaccin. L'orientation de la réponse cellulaire a été étudiée par l'analyse de cytokines associées aux réponses Th1 (IFNγ et IL-2) vs Th2 (IL-4).

Résultats relatifs à la réponse cellulaire T

Réponse T CD4 et T CD8

La réponse cellulaire T a été caractérisée par ELISPOT pour 39 sujets vaccinés par BNT162b2, toutes doses confondues.

La plupart des participants ayant reçu les deux doses de BNT162b2 présentaient de fortes réponses en lymphocytes T CD4+ (39/39, 100%) et CD8+ (35/39, 89,7%), spécifiques de la protéine S du SARS-CoV-2. Les réponses des lymphocytes T ont été stimulées avec différentes parties de l'antigène, y compris des épitopes dans le RBD, indiquant que ce vaccin induit des réponses multi-épitopiques.

Profil cytokinique

L'analyse du profil cytokinique a été réalisée par cytométrie en flux chez 36 sujets vaccinés par BNT162b2 toutes doses confondues. La réponse T helper induite est de type Th1, avec une forte production d'IFN γ (32/36 sujets) et d'IL-2, et une moindre production d'IL-4 en réponse à une stimulation d'un pool de peptides de la protéine S du SARS-CoV-2.

Résultats relatifs à la réponse humorale

Les titres sériques d'Ac neutralisants ont été analysés pour 45 participants toutes doses confondues dont 12 ayant reçu 30 μ g de BNT162b2. Ils ont été comparés à un pool de sérum de 38 sujets âgés de 18 à 83 ans ayant eu une infection par le SARS-CoV-2 confirmée et convalescents (prélèvement au moins 14 jours après un diagnostic par PCR).

L'injection d'une seule dose de BNT162b2 (avant injection de la 2e dose) induit une faible réponse d'Ac neutralisants ; l'effet boost de la dose 2 est particulièrement marqué avec 30 μ g de BNT162b2.

Les sujets ayant reçu 30 μ g de BNT162b2 présentaient à J29 une réponse 16,5 fois supérieure à celle obtenue à J22 (1 jour avant la 2e dose). Cette réponse perdure 21 jours après la 2e dose. Sahin *et al* rapportent qu'à J85 après la première vaccination (soit 63 jours après la seconde dose), la moyenne géométrique des titres (MGT) en Ac neutralisants des sujets vaccinés par 30 μ g de BNT162b2 était similaire à celle de sujets ayant eu une infection par le SARS-CoV-2 confirmée et convalescents.

Annexe 2. Données d'immunogénicité dans les phases 1 et 2 de l'étude C4591001

Les résultats de la phase 1 ont été publiés par Walsch *et al.* (21)

Méthodologie

L'étude C4591001 est multicentrique, multinationale, randomisée (1 : 1), contrôlée *versus* placebo, et réalisée en simple aveugle. Elle comporte deux parties :

- une phase 1 qui a permis de sélectionner le candidat vaccin le plus approprié (BNT162b2 vs BNT162b1) en termes d'innocuité et d'immunogénicité, ainsi que sa dose optimale chez des sujets âgés de 18 à 55 ans vs 65 à 85 ans.
- une phase 2/3 qui a permis d'évaluer l'immunogénicité (dans sa phase 2 chez des sujets ≥ 18 ans stratifiés en 18-55 et >55 -85 ans), ainsi que l'efficacité vaccinale et la tolérance (dans sa phase 3 chez des sujets stratifiés en 12-15, 16-55 ou >55 ans) du BNT162b2 à la dose de 30 μg , administré en deux injections IM à 21 jours d'intervalle.

Seules les données relatives au BNT162b2 à la dose de 30 μg sont présentées ci-après.

Dans les phases 1 et 2 cette étude, les données d'immunogénicité ne concernent que la réponse humorale en termes de production d'Ac neutralisants (*serum neutralization assay*) et d'IgG anti-S1 et IgG anti-RBD (Luminex). Un pool de sérum de 38 sujets âgés de 18 à 83 ans ayant eu une infection par la Covid-19 confirmée et convalescents (prélèvement au moins 14 jours après un diagnostic par PCR) a servi de comparateur.

Aucune donnée n'a été évaluée concernant la réponse cellulaire T.

Résultats d'immunogénicité de la phase 1 de l'étude 4591001

Ces données ont été publiées par Walsh *et al.*

Dans cette phase 1, 90 sujets ont reçu du BNT162b2 ou du placebo :

- 45 sujets âgés de 18-55 ans, avec 12 sujets par groupe de dose (10, 20 ou 30 μg) et 9 sujets dans le bras placebo ;
- 45 sujets âgés de 65-85 ans, avec 12 sujets par groupe de dose (10, 20 ou 30 μg) et 9 sujets dans le bras placebo.

Dans cette phase 1, la réponse humorale a été évaluée à J1 (avant la dose 1) et 7 jours après la dose 1 (J8), au 21^{ème} jour (avant la dose 2) et 7 jours, 14 jours et 1 mois après la dose 2, pour chaque dose et par groupe d'âge.

Dans les deux groupes d'âge, les moyennes géométriques des concentrations (MGC) d'IgG anti-RBD et anti-S1 ont augmenté considérablement à J21 après la première dose et ont augmenté 7 jours après la 2^e dose (J28). Ces réponses perdurent 1 mois après la 2^e dose (J52) et restent supérieures qu'à J21 (dernier point évalué après la 1^{ère} dose). Les MGC chez les 65-85 ans étaient généralement inférieures aux MGC des 18-55 ans, en particulier pour les IgG anti-RBD, la différence étant moins marquée pour les IgG anti-S1.

Il est important de souligner que le taux d'Ac neutralisants à 1 mois après la 2^e dose (J52) était plus important chez les 12 sujets les plus jeunes (pic à J28 pour cette population avec MGT = 360) que

chez les 12 sujets plus âgés (pic à J35 pour cette population avec MGT = 214,0), mais qu'il était supérieur aux taux d'Ac retrouvés dans le pool de sérum de patients convalescents (MGT = 94).

Tableau 19 : IgG anti-S1 et anti-RBD et Ac neutralisants pour les deux groupes d'âge ayant reçu le BNT162b2 à 30µg, en 2 doses à 21 jours d'intervalle (phase 1)

BNT162b2	J1	J21	J28	J35	J52
IgG anti-S1 (U/mL) MGC					
18-55 ans (N=12)	0,6	1 264,8	9 136,4	7 639,4	5 296,0
65-85 ans (N=12)	0,6	283,2	7 547,9	5 844,0	4 592,4
IgG anti-RBD (U/mL) MGC					
18-55 ans (N=12)	0,9	1 535,9	27 871,8	16 165,9	9 489,6
65-85 ans (N=12)	0,6	99,2	7 527,5	6 006,5	4 488,5
NT50 Anticorps neutralisants					
18-55 ans (N=12)	10,0	14,4	360,9	161,6	143,6
65-85 ans (N=12)	10,0	12,0	155,7	214,1	152,3

MGC : Moyenne géométrique des concentrations

Résultats d'immunogénicité de la phase 2 de l'étude 4591001

Dans la phase 2 de cette étude, l'immunogénicité a été évaluée à J1 (avant la dose 1) et 1 mois après la dose 2, pour chaque groupe d'âge et en fonction des antécédents d'une infection par le SARS-CoV-2, attestée ou pas par sérologie (Ac anti-N), ou RT-PCR sur prélèvement nasal avant la vaccination.

Au cours de la phase 2 de cette étude, 360 participants ont été inclus et randomisés (1 :1). Dans le groupe BNT162b2, 88 participants appartenaient au groupe d'âge le plus jeune (18 à 55 ans) et 92 participants appartenaient au groupe plus âgé (56 à 85 ans).

Les MGT en Ac neutralisants étaient plus élevés chez les sujets jeunes (18 à 55 ans, MGT=399,4) que chez les participants plus âgés (56 à 85 ans, MGT=255,0). De même, les MGC en IgG anti-S1 étaient plus élevées chez les sujets jeunes comparativement aux sujets plus âgés (7 122 vs 3 960).

Tableau 20 : Ac neutralisants et IgG anti-S1 selon les groupes d'âge, avant vaccination et à 1 mois après la 2e dose de BNT162b2 (phase 2)

		BNT162b2 (30 µg)						Placebo	
		n	18-55 ans (95% CI)	n	56-85 ans (95% CI)	n	18-55 ans (95% CI)	n	56-85 ans (95% CI)
MGT Ac neutralisants SARS-CoV-2	Pré-vaccination	80	10,1 (9,9-10,4)	88	10.3 (9.9-10,7)	168	10.2 (10,0-10,5)	167	10.4 (10,0-10,9)
	1 mois	80	399.4 (342,1-466,2)	87	255.0 (205,7-316,0)	167	316.1 (275,6-362,6)	167	10.6 (10,0-11,3)
MGC IgG anti-S1 (U/ml)	Pré-vaccination	80	0.8 (0,6-0,9)	88	0.8 (0,7-1,1)	168	0.8 (0,7-0,9)	167	0.8 (0,7-0,9)
	1 mois	80	7 122.8 (6 217,4-8 160,2)	87	3 960.7 (3 007,2-5 216,6)	167	5 246.5 (4 460,3-6 171,4)	167	1,0 (0,8-1,2)

MGT : moyenne géométrique des titres ; MGC : moyenne géométrique des concentrations

Neuf participants avaient des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 documentée (antécédents de Covid-19, RT-PCR+ ou test sérologique positif) avant la vaccination (5 dans le bras ayant reçu le BNT162b2 et 4 dans le bras placebo) et 7 participants (3 dans le bras BNT162b2 et 4 dans le bras placebo) avaient des antécédents d'infection par le SARS-CoV-2 documentée à 1 mois après la dose 2. Chez ces sujets, 1 mois après la 2e dose de BNT162b2, les NT50 pour les Ac neutralisants (n = 3) et les titres IgG anti-S1 étaient plus élevés que ceux observés chez des participants dont le statut était négatif avant vaccination (n = 163).

Tableau 21 : Ac neutralisants et IgG anti-S1 selon le statut initial SARS-CoV-2 dans les groupes d'âge, avant vaccination et à 1 mois après la 2e dose de BNT162b2

		Statut SARS-CoV-2 initial	BNT162b2 (30 µg)						Placebo	
			n	18-55 ans (95% CI)	n	56-85 ans (95% CI)	N	18-85 ans (95% CI)	N	18-85 ans (95% CI)
GMT Ac neutralisants SARS-CoV-2	Pré-vaccination	POS	1	31,0 (NE, NE)	4	18,1 (5,6-58,2)	5	20,2 (8,7-46,9)	4	38,4 (5,2-282,5)
		NEG	79	10,0 (10,0-10,0)	83	10,0 (10,0-10,0)	162	10,0 (10,0-10,0)	162	10,1 (9,9-10,2)
	1 mois	POS	1	4 233,0 (NE, NE)	2	3 469,9 (0,1, 9,247E7)	3	3 707,6 (495,5-27 743,3)	4	53,2 (5,5-5 15,3)
		NEG	79	387,6 (355,4-448,0)	84	237,7 (194,4-290,7)	163	301,3 (264,7-342,9)	162	10,2 (9,8-10,7)
GMC IgG anti-S1 (U/ml)	Pré-vaccination	POS	1	246,1 (NE, NE)	4	36,9 (0,5-2 848,7)	5	53,9 (2,4-1 222,0)	4	153,0 (12,7-1 844,4)
		NEG	79	0,7 (0,6-0,8)	83	0,7 (0,6- 0,8)	162	0,7 (0,7- 0,8)	162	0,7 (0,7- 0,8)
	1 mois	POS	1	45 474,1 (NE, NE)	2	23 255,3 (106,2-5,092E6)	3	29 080,6 (6 983,3-121 100,2)	4	144,4 (9,5-2 189,7)
		NEG	79	6 957,6 (6 113,5-7 918,3)	84	3 759,2 (2 847,3-4 963,2)	163	5 066,1 (4 308,9-5 956,5)	162	0,8 (0,7- 1,0)

MGT : moyenne géométrique des titres ; MGC : moyenne géométrique des concentrations

Annexe 3. Données de tolérance dans essai de phase 1 (BNT162-01)

Méthodologie

L'étude de phase 1 BNT162-01 évaluait la tolérance et l'immunogénicité de 5 candidats vaccins à différentes doses. Le candidat vaccin BNT162b2 a été administré à des adultes âgés de 18 à 55 ans, par voie IM, à des doses croissantes de 1, 3, 10, 20 ou 30 µg injectées à 21 jours d'intervalle (N=12 sujets par dose).

Seules les données relatives à la tolérance de 30 µg de BNT162b2 sont rapportées ci-après.

Dans cet essai les manifestations locales, les évènements systémiques ainsi que le recours aux antipyrétiques et antalgiques ont été recueillis pendant 7 jours après chaque injection. Les évènements indésirables (EI) ont été recueillis par sollicitation jusqu'à 1 mois après la 2ème dose, et caractérisés en termes de sévérité, de gravité et de lien estimé avec l'intervention selon leur nature (SOC). Une attention a été portée sur des EI d'intérêt particulier (maladies respiratoires ou symptômes grippaux persistants). Des tests de biologie clinique (biochimie et hématologie) sont également été réalisés et caractérisés selon leur résultat. Un examen physique (signes vitaux et ECG) a été réalisé avant toute injection.

Pour cette phase 1 le suivi a été réalisé sur 4 mois.

Au total le vaccin BNT162b2 n'a été administré qu'à 58/60 participants toute dose confondue (43% de sexe masculin, d'âge médian de 42 ans, tous d'origine caucasienne).

Résultats

Les manifestations locales et les évènements systémiques étaient augmentés en fréquence et/ou sévérité avec le nombre de dose (et le niveau de dose). Majoritairement d'intensité légères à modérées, ces évènements se résolvaient en quelques jours.

Au total dans le groupe ayant reçu 30 µg de BNT162b2, 3/12 ont présenté des arthralgies, 2/12 de la fatigue sévère ou des douleurs musculaires et 1/12 a rapporté des nausées sévères, des frissons et un malaise.

La plupart des EI relevaient de symptômes et de manifestations au site d'injection (37/60), considérés sans lien avec la vaccination, et tous se sont résolus.

Aucun participant de cette phase 1 n'a présenté d'évènement indésirable grave (EIG) et aucun décès n'a été rapporté.

Sur la base de l'ensemble des résultats de réactogénicité de cette phase 1, le profil du vaccin BNT162b2 était celui le mieux toléré.

Annexe 4. Données de tolérance dans la phase 1 de l'essai C4591001

Méthodologie de la phase 1 de l'essai C4591001

Au total, 195 participants ont été randomisés et assignés dans 13 groupes différents de 15 participants chacun (12 vaccinés et 3 recevant un placebo). C'est sur la base des résultats de tolérance de cet essai que le candidat vaccin BNT162b2 a été sélectionné pour la suite du développement.

Le choix a été de ne rapporter ci-après que les résultats de tolérance dans les 2 groupes d'âge vaccinés par 30 µg de BNT162b2.

Des EI locaux et systémiques précis, ainsi que les recours à un anti-pyrétique ou un antalgique ont été recueillis via un e-journal durant les 7 jours suivant chaque injection ; les EI non sollicités et les EIG ont été recueillis entre l'injection de la première dose jusqu'à 1 mois après l'injection de la 2e dose ; les anomalies de biologie clinique à J1 et J7 après la vaccination ont été rapportées, ainsi que toute variation par rapport aux données de référence à J1 et J7 après la première dose, et entre J2 et J7 après la seconde dose.

Population

Deux doses de 10, 20 ou 30 µg de BNT162b2 ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à un groupe de 45 participants d'âge médian de 37 ans, avec 15 participants par bras. Parmi eux 42 % était de sexe masculin, 87% d'origine caucasienne et 4% latino-hispanique. De même, deux doses de 10, 20 ou 30 µg de BNT162b2 ont été administrées à 3 semaines d'intervalle à un groupe de 45 participants d'âge médian de 68 ans, pour 38% de sexe masculin et à 100% d'origine caucasienne. Tous les participants ont reçu 2 doses et aucun n'est sorti de l'étude à la date du 14/11/2020, après un suivi prolongé approximativement jusqu'à 4 mois après la 2e dose (uniquement pour les participants ayant reçu les doses de 30 µg).

Résultats de la phase 1 de l'essai C4591001

Tolérance locale

Les manifestations locales observées dans les 7 jours après chaque injection sont rapportées dans le tableau suivant selon le groupe d'âge.

Tableau 22 : Manifestations locales observées dans les 7 jours après chaque injection selon le groupe d'âge

	Chez les 18-55 ans				Chez les 65-85 ans			
	Dose 1		Dose 2		Dose 1		Dose 2	
	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo
Douleur au site d'injection	92%	0%	83%	22%	75%	0%	67%	11%
Rougeur	8%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Gonflement au point d'injection	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Les manifestations locales étaient généralement moins fréquentes dans le groupe des 65-85 ans comparativement au groupe des 18-55 ans : de sévérité en majorité légère à modérée, elles se résolvait en quelques jours.

La douleur au point d'injection, manifestation locale la plus fréquemment rapportée dans les 2 groupes d'âge, n'était pas plus fréquente après la deuxième dose. Le BNT162b2 a suscité des manifestations locales dans des proportions similaires dans les deux groupes d'âge.

Tolérance générale

Les événements systémiques sollicités étaient plus fréquents dans le groupe des 18-55 ans comparativement au groupe des 65-85 ans pour lequel ils étaient similaires au groupe placebo après la première dose. Globalement les événements systémiques augmentaient généralement en fréquence et/ou en sévérité avec le nombre de doses administrées. Le recours aux anti-pyrétiques et antalgique augmentait également en fréquence avec le nombre de doses.

Parmi les événements indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours après chaque injection (fièvre, céphalées, fatigue, frissons, vomissements, diarrhée, nouvelle ou aggravation d'une douleur musculaire et nouvelle ou aggravation d'une douleur articulaire), les principaux EI survenus sont rapportés dans le tableau suivant selon le groupe d'âge.

Tableau 23 : Principaux événements systémiques sollicités dans les 7 jours après chaque injection (réalisée à 21 jours d'intervalle) selon le groupe d'âge

	Chez les 18-55 ans				Chez les 65-85 ans			
	Dose 1		Dose 2		Dose 1		Dose 2	
	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo	30 µg	Placebo
Fièvre	17%	0%	17%	0%	0%	0%	8%	0%
Fatigue	42%	33%	75%	56%	25%	22%	42%	11%
Frissons	33%	0%	58%	11%	0%	0%	17%	0%

Dans le groupe BNT162b2 30 µg, 17% des sujets âgés de 18 à 55 ans et 8 % des sujets âgés de 65 à 85 ans ont rapporté une fièvre (≥ 38.0 à $38,9^{\circ}\text{C}$) après la seconde dose. Celle-ci disparaissait généralement en 1 jour. Les sujets âgés de 18 à 55 ans vaccinés par BNT162b2 ont fréquemment présenté une fatigue et des frissons légers à modérés (75% ont rapporté de la fatigue après la deuxième dose de 30 µg). Chez les participants de 65 à 85 ans qui ont reçu BNT162b2, l'intensité des événements systémiques était atténuée, bien que de nombreux participants plus âgés aient déclaré également plus de fatigue après la deuxième dose comparativement au placebo.

Comme cela a été observé avec les manifestations locales, les événements systémiques étaient généralement plus fréquents après la deuxième dose qu'après la première.

La majorité des événements systémiques était d'intensité légère à modérée, survenait dans les 4 jours suivants l'injection et se résolvait entre 1 à 3 jours.

En général, la majorité de ces événements ont été considérés par l'investigateur comme liés à l'intervention. Jusqu'à 4 mois après la 2e dose, leur incidence était plus importante dans le groupe des 18-55 ans comparativement au placebo, alors qu'elle était similaire voire inférieure au groupe placebo pour les participants de plus de 55 ans.

Des événements systémiques sévères (fatigue, céphalées, frissons, douleurs musculaires et douleurs articulaires) ont été signalés chez un petit nombre de sujets, mais il est à noter qu'aucun événement systémique grave (grade 4) n'a été rapporté par les sujets plus âgés vaccinés avec le BNT162b2.

Il est intéressant de noter également, qu'après la première dose, les événements systémiques signalés par des participants âgés de 65 à 85 ans ayant reçu le BNT162b2 étaient survenus dans des proportions similaires à ceux rapportés par les participants ayant reçu un placebo.

Dans les deux groupes d'âge, l'utilisation d'antipyrétiques ou de antalgiques a augmenté avec le nombre de doses administrées.

Pour ce qui est des EI non sollicités recueillis entre l'injection de la dose 1 jusqu'à 1 mois après l'injection de la 2e dose, dans le groupe des 18-55 ans, un EI a été gradé sévère chez un participant ayant reçu les doses de 30 µg (migraine jugée non liée à l'intervention selon l'investigateur, chez un participant ayant des antécédents de migraine). Dans le groupe des 65-85 ans, 2 EI ont été gradés sévère : l'un pour des spasmes musculaires (doses de 30 µg) et l'autre pour radiculopathie (groupe placebo), mais ces 2 cas ont été jugés sans lien avec l'intervention.

Les EI considérés comme reliés à la vaccination ont été rapportés par 25% (3/12) des sujets du groupe BNT162b2 30 µg âgés de 18 à 55 ans versus 11% (1/9) des sujets du groupe placebo. Aucun EI relié à la vaccination n'a été rapporté chez les sujets âgés de 65 à 85 ans. Les EI reliés à la vaccination dans le groupe BNT162b2 incluaient une lymphadénopathie, une douleur au point d'injection et des vertiges. Au cours de la période de suivi (1 mois après la seconde dose de vaccination jusqu'à 4 mois après), il n'a pas été rapporté d'autre événement indésirable relié à la vaccination.

Il n'y a pas eu dans cette phase 1 d'EIG relié à la vaccination, de sortie d'essai en raison d'un EI, ni de décès.

Seul un EI grave, une « *neuritis* » (considérée par l'investigateur comme non liée à la vaccination), a été rapportée dans le groupe des 18-65 ans ayant reçu les doses de 30 µg. Après examen médical du participant et prise en compte de ses antécédents, l'investigateur a considéré qu'il y avait une possibilité qu'il soit lié à la procédure de l'essai clinique (prise de sang) mais sans rapport avec la vaccination. Cet événement ne relèverait donc pas d'une inflammation mais d'une lésion nerveuse traumatique liée à l'acte de prélèvement lui-même.

Annexe 5. Focus sur les manifestations locales et événements systémiques survenus dans les 7 jours après chaque injection chez les jeunes adolescents âgés de 12-15 ans (N=100)

Tolérance locale

Une douleur au point d'injection a été rapportée après la première dose chez 71,4% de ces sujets vaccinés par BNT162b2 comparativement à 17,6 % dans le groupe placebo. Son incidence diminuait après la 2e dose (58,7 % vs 8,7%). Des rougeurs sont rapportées chez 1 jeune adolescent du groupe vacciné par BNT162b2 après la première dose, et chez 2 autres après la deuxième dose (aucune rougeur dans le groupe placebo quel que soit la dose). Un gonflement au point d'injection est rapporté chez 2 sujets du groupe vacciné par BNT162b2 après la première dose, et chez 3 sujets après la deuxième dose (vs 1 gonflement au point d'injection dans le groupe placebo après la première dose et aucun après la deuxième dose). En termes de sévérité : les manifestations locales étaient classées légères à modérées. Deux manifestations locales sévères ont été rapportées dans le groupe vacciné par BNT162b2 (1 douleur sévère au point d'injection et 1 rougeur sévère).

Evènements systémiques

Les évènements systémiques (autres que les vomissements et les diarrhées à faible incidence) sont pour la plupart rapportés avec une plus forte incidence dans le groupe vacciné par BNT162b2 (n=49) que dans le groupe contrôle. Cependant, la tendance observée chez les adultes d'une fréquence et d'une sévérité augmentant avec le nombre de doses (dose 1 vs dose 2) n'est pas aussi clairement établie.

Tableau 24 : Principaux évènements systémiques survenant chez les 12-15 ans vaccinés par BNT162b2 vs placebo

	– BNT162b2		– Placebo	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Fatigue	49,0%	50,0%	25,5 %	6,5%
Céphalée	42,9%	45,7%	35,3%	21,7%
Douleur musculaire	22,4%	30,4%	13,7%	4,3%
Frissons	30,6%	28,3%	7,8%	8,7%
Douleur articulaire	12,2%	17,4%	9,8%	6,5%
Fièvre	14,3%	19,6%	0%	0%

En termes de sévérité, les évènements ont été considérés pour la plupart comme légers à modérés. Les évènements sévères ont été peu fréquents, survenant au maximum chez 1 à 2 participants après chaque administration.

Annexe 6. Les caractéristiques démographiques des sujets ayant bénéficié d'un suivi médian de 2 mois (N=37 706)

	BNT162b2 (30 µg)N=18 860 n (%)	Placebo N=18 846 (n) %	Total N = 37 706 n (%)
Sexe			
Masculin	9 639 (51,1)	9 436 (50,1)	19 075 (50,6)
Féminin	9 221 (48,9)	9 410 (49,9)	18 631 (49,4)
Pays			
Argentine	2 883 (15,3)	2 881 (15,3)	5 764 (15,3)
Brésil	1 145 (6,1)	1 139 (6,0)	2 284 (6,1)
Afrique du Sud	372 (2,0)	372 (2,0)	744 (2,0)
USA	14 460 (76,7)	14 454 (76,7)	28 914 (76,7)
Groupes d'âge			
16-55 ans	10 889 (57,7)	10 896 (57,8)	21 785 (57,8)
55 ans	7 971 (42,3)	7 950 (42,2)	15 921 (42,2)
Age à la vaccination			
Moyenne	50,5 (15,65)	50,3 (15,72)	50,4 (15,68)
Médiane	52,0	52,0	52,0
Min, Max	(16-89)	(16-91)	(16-91)
BMI			
<-18,5	201 (1,1)	235 (1,2)	436 (1,2)
>=18,5 – 24,9	5 517 (29,3)	5 460 (29,0)	10 977 (29,1)
>=25,0 – 29,9	6 578 (34,9)	6 481 (34,4)	13 059 (34,6)
Obèse > 30 kg/m2	6 556 (34,8)	6 662 (35,3)	13 218 (35,1)
DM	8 (0,0)	8 (0,0)	16 (0,0)

DM : données manquantes

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
2. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
3. European Medicines Agency. Comirnaty. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside-modified). Amsterdam: EMA; 2020.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/comirnaty#opinion-section>
4. European Centre for Disease Prevention and Control. COVID-19 situation update worldwide, as of week 50 2020 [En ligne]. Stockholm: ECDC; 2020.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/geographical-distribution-2019-ncov-cases>
5. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 17 décembre 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/304313/2858404>
6. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 19 novembre 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/297060/2825705>
7. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques, Courtejoie N, Dubost CL. Parcours hospitalier des patients atteints de la Covid-19 lors de la première vague de l'épidémie. Dossiers de la DREES 2020;(67).
8. Kaeuffer C, Le Hyaric C, Fabacher T, Mootien J, Dervieux B, Ruch Y, *et al.* Risk factors associated with severe COVID-19 in Eastern France: analysis of 1045 cases. SSRN 2020.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3586679>
9. Simonnet A, Chetboun M, Poissy J, Raverdy V, Noulette J, Duhamel A, *et al.* High prevalence of obesity in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) requiring invasive mechanical ventilation. Obesity 2020;28(7):1195-9.
<http://dx.doi.org/10.1002/oby.22831>
10. Carrat F, de Lamballerie X, Rahib D, Blanché H, Lapidus N, Artaud F, *et al.* Seroprevalence of SARS-CoV-2 among adults in three regions of France following the lockdown and associated risk factors: a multicohort study. SSRN 2020.
<http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3696820>
11. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Premiers résultats des enquêtes de santé publique de l'Inserm sur la Covid-19 : facteurs de risque individuels et sociaux [En ligne]. Paris: INSERM; 2020.
<https://presse.inserm.fr/premiers-resultats-des-enquetes-de-sante-publique-de-linserm-sur-la-covid-19-facteurs-de-risque-individuels-et-sociaux/41032/>
12. Ward JK, Alleaume C, Peretti-Watel P. The French public's attitudes to a future COVID-19 vaccine: the politicization of a public health issue. Soc Sci Med 2020;265:113414.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113414>
13. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 30 juillet 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/271059/2691560>
14. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 3 décembre 2020. Saint-Maurice: SPF; 2020.
<https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/300708/2843272>
15. Ecole des hautes études en santé publique. Préférences dans la population autour de mesures de contrôle épidémique contre Sars-CoV-2 (PrefMeCo). Présentation des premiers résultats aux participants, 13 novembre 2020 [En ligne]. Rennes: EHESP; 2020.
https://www.ehesp.fr/annuaire/wp-content/uploads/2013/02/Page_info_PrefMeCo_201113-1.pdf
16. Groupe d'étude sur le risque d'exposition des soignants aux agents infectieux. Enquête GERES : Covid-19, quelle(s) vaccination(s). Résultats au 15 septembre 2020. Paris: GERES; 2020.
https://www.geres.org/wp-content/uploads/2020/12/GERES_Résultats_Site_201215vf.pdf
17. Detoc M, Bruel S, Frappe P, Tardy B, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Intention to participate in a COVID-19 vaccine clinical trial and to get vaccinated against COVID-19 in France during the pandemic. Vaccine 2020;38(45):7002-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.041>
18. World Health Organization. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. Geneva: WHO; 2020.
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
19. Vogel AB, Kanevsky I, Che Y, Swanson KA, Muik A, Vormehr M, *et al.* A prefusion SARS-CoV-2 spike RNA vaccine is highly immunogenic and prevents lung infection in non-human primates [preprint]. bioRxiv 2020.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.09.08.280818>

20. Sahin U, Muik A, Vogler I, Derhovannessian E, Kranz LM, Vormehr M, *et al.* BNT162b2 induces SARS-CoV-2-neutralising antibodies and T cells in humans [preprint]. medRxiv 2020.
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1101/2020.12.09.20245175>
21. Walsh EE, Frenck RW, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, *et al.* Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 vaccine candidates. *N Engl J Med* 2020;383(25):2439-50.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
22. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, *et al.* Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
23. Pfizer. A phase 1/2/3, placebo-controlled, randomized, observer-blind, dose-finding study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and efficacy of SARS-COV-2 RNA vaccine candidates against COVID-19 in healthy individuals. Protocol C4591001. New York: Pfizer; 2020.
https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf
24. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, Courtejoie N, Bosetti P, Paireau J, *et al.* Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. *Science* 2020;369(6500):208-11.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abc3517>
25. Ko JY, Danielson ML, Town M, Derado G, Greenlund KJ, Daily Kirley P, *et al.* Risk factors for COVID-19-associated hospitalization: COVID-19-associated hospitalization surveillance network and behavioral risk factor surveillance system. *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1419.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1419>
26. Kim L, Garg S, O'Halloran A, Whitaker M, Pham H, Anderson EJ, *et al.* Risk factors for intensive care unit admission and in-hospital mortality among hospitalized adults identified through the U.S. coronavirus disease 2019 (COVID-19)-associated hospitalization surveillance network (COVID-NET). *Clin Infect Dis* 2020:ciaa1012.
<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa1012>
27. Balicco A, Oleko A, Szego E, Boschat L, Deschamps V, Saoudi A, *et al.* Esteban design: a cross-sectional health survey about environment, biomonitoring, physical activity and nutrition (2014–2016). *Toxicol Anal Clin* 2017;29(4):517-37.
28. Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ* 2013;14(1):57-66.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10198-011-0351-x>
29. Sandmann F, Davies N, Vassall A, Edmunds WJ, Jit M. The potential health and economic value of SARS-CoV-2 vaccination alongside physical distancing in the UK: transmission model-based future scenario analysis and economic evaluation [preprint]. medRxiv 2020.
<http://dx.doi.org/10.1101/2020.09.24.20200857>
30. van Hoek AJ, Underwood A, Jit M, Miller E, Edmunds WJ. The impact of pandemic influenza H1N1 on health-related quality of life: a prospective population-based study. *PLoS ONE* 2011;6(3):e17030.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0017030>
31. Baguelin M, Camacho A, Flasche S, Edmunds WJ. Extending the elderly- and risk-group programme of vaccination against seasonal influenza in England and Wales: a cost-effectiveness study. *BMC Med* 2015;13:236.
<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0452-y>
32. Cuthbertson BH, Roughton S, Jenkinson D, Maclennan G, Vale L. Quality of life in the five years after intensive care: a cohort study. *Crit Care* 2010;14(1):R6.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc8848>
33. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J, Morgan K, Jenkinson C, Cuthbertson BH, *et al.* An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 2013;17(3):R100.
<http://dx.doi.org/10.1186/cc12745>
34. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Conditions of authorisation for Pfizer/BioNTech COVID-19 vaccine. Updated 16 december 2020 [En ligne]. London: MHRA; 2020.
<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-pfizer-biontech-vaccine-for-covid-19/conditions-of-authorisation-for-pfizerbiontech-covid-19-vaccine>
35. National Health Service. Coronavirus (COVID-19) vaccine [En ligne]. London: NHS; 2020.
<https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/coronavirus-vaccination/coronavirus-vaccine/>
36. Department of Health and Social Care. Priority groups for coronavirus (COVID-19) vaccination: advice from the JCVI, 2 december 2020. London: DoHSC; 2020.
<https://www.gov.uk/government/publications/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020/priority-groups-for-coronavirus-covid-19-vaccination-advice-from-the-jcvi-2-december-2020>
37. Bahrain second in the world to approve the Pfizer/BioNTech Covid-19 vaccine, 4 december 2020 [En ligne] 2020.
<https://www.bna.bh/en/BahrainsecondintheworldtoapprovehePfizerBioNTechCovid19vaccine.aspx>
38. Santé Canada. Vaccin de Pfizer-BioNTech contre la COVID-19 : informations relatives à l'autorisation [En ligne]. Ottawa: Santé Canada; 2020.
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/covid19-industrie/medicaments-vaccins-traitements/vaccins/pfizer-biontech/autorisation.html>
39. National Advisory Committee on Immunization. Preliminary guidance on key populations for early COVID-19 immunization. Ottawa: NACI; 2020.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-key-populations-early-covid-19-immunization.html>
40. U.S. Food and Drug Administration. FDA takes key action in fight against COVID-19 by issuing emergency use authorization for first COVID-19 vaccine, december 11, 2020 [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2020.
<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-takes-key-action-fight-against-covid-19-issuing-emergency-use-authorization-first-covid-19>

41. Centers for Disease Control and Prevention. 8 things to know about the U.S. COVID-19 vaccination program. Updated dec. 20, 2020. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/8-things.html>
42. Centers for Disease Control and Prevention. How CDC is making COVID-19 vaccine recommendations. Updated dec. 20, 2020. Atlanta: CDC; 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations-process.html>
43. Singapore Government. Securing Singapore's access to COVID-19 vaccines, 14 dec 2020 [En ligne] 2020. <https://www.gov.sg/article/securing-singapores-access-to-covid-19-vaccines#:~:text=All%20Singaporeans%20and%20long%20Term,The%20vaccination%20will%20be%20free>
44. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Vaccine BNT162b2. Conditions of authorisation under regulation 174, 2 december 2020. London: MHRA; 2020. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/940975/Conditions_of_Authorisation_for_Pfizer_BioNTech_vaccine.pdf
45. U.S. Food and Drug Administration. Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine EUA letter of authorization, 11 december. Silver Spring: FDA; 2020. <https://www.fda.gov/media/144412/download>
46. Office fédéral de la santé publique. COVID-19 : la Suisse peut commencer à vacciner les groupes à risque encore en décembre, 19.12.2020 [En ligne]. Berne: OFSP; 2020. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/das-bag/aktuell/medienmitteilungen.msg-id-81762.html>
47. Office fédéral de la santé publique. Stratégie vaccinale [En ligne]. Berne: OFSP; 2020. <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html#-1872677187>
48. Office fédéral de la santé publique. Swissmedic autorise le premier vaccin contre le COVID-19 en Suisse, 19.12.2020 [En ligne]. Berne: OFSP; 2020. https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/covid-19-impfstoff_erstzulassung.html
49. SFDA approves registration of Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine [En ligne] 2020. <https://www.spa.gov.sa/viewfullstory.php?lang=en&newsid=2166947>
50. Gobierno de México. La COFEPRIS otorga autorización para uso de emergencia a vacuna para prevenir la enfermedad por coronavirus (COVID-19). México: Gobierno de México; 2020. <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/la-cofepris-otorga-autorizacion-para-uso-de-emergencia-a-vacuna-para-prevenir-la-enfermedad-por-coronavirus-covid-19?idiom=es>
51. Gobierno de México. Política nacional rectora de vacunación contra el SARS-CoV-2 para la prevención de la COVID-19 en México. Documento rector. Version 3.0, 8 de diciembre de 2020. México: Gobierno de México; 2020. https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/597831/Salud_PN_Vacunacion_COVID-19_documento_rector_08dic20.pdf
52. Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2
53. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 - Prise en charge de premier recours des patients suspectés de Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3190801/fr/prise-en-charge-de-premier-recours-des-patients-suspectes-de-covid-19
54. Advisory Committee on Immunization Practices. General Best Practice Guidelines for Immunization: best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Special situations. Atlanta: ACIP; 2019. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.pdf>

Abréviations et acronymes

ADE	Antibody-Dependent Enhancement
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTV	Commission Technique des Vaccinations
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EV	Efficacité Vaccinale relative
FAS	Population totale d'analyse (Full Set Analysis)
HAS	Haute Autorité de Santé
HCSP	Haut Conseil de la Santé Publique
HD	Haute Dose
HR	Hazard Ratio
IC95%	Intervalle de Confiance à 95%
IM	Intramusculaire
IMC	indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
Ly	Année de vie (life year)
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NHRA	National Health Regulatory Authority
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PGR	Plan de Gestion des Risques
QALY	Année de vie ajustée sur la qualité de vie (quality-adjusted life year)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCE	Ratio Coût-Efficacité
RR	Risk Ratio
SNDS	Système national des données de santé
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
vs	versus

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

