



AVIS de l'ANSM concernant la mise en œuvre de la vaccination par voie intradermique en France avec les vaccins Imvanex et Jynneos contre l'infection par le virus Monkeypox

25 août 2022 / Actualisé au 3 octobre 2022

Dans le cadre de la flambée épidémique d'infections à virus Monkeypox (variole du singe), l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a été saisie par la Direction Générale de la Santé (DGS) le 12 août 2022 afin de faire le point sur les données disponibles à ce jour concernant :

- (1) l'administration des vaccins Imvanex et Jynneos par voie intradermique (ID) en comparaison de la voie sous-cutanée (SC) telle que prévue actuellement par l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ;
- (2) le type de dispositifs d'injection à utiliser ;
- (3) le nombre de vaccinations réalisables avec un flacon de vaccin de 0,5 mL.

L'ANSM a pris en considération l'autorisation d'utilisation d'urgence (EUA) délivrée le 9 août 2022 par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis de la voie intradermique (ID) pour le vaccin Jynneos chez les individus de 18 ans et plus en prophylaxie de l'infection par le virus Monkeypox¹ ainsi que l'avis de l'Emergency Task Force (ETF) de l'EMA sur l'utilisation de la voie ID pour les vaccins Imvanex et Jynneos publié sur son site internet le 19 août 2022². A cette occasion, l'ANSM souligne que l'avis de l'ETF a pour but de soutenir les activités réglementaires des Etats membres et ne peut donc pas se substituer à la réglementation nationale. Ainsi, la possibilité d'administrer ces vaccins par voie ID est proposée par l'EMA comme mesure temporaire pouvant être mise en œuvre par les Etats membres dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins.

L'ANSM rappelle que les deux vaccins Imvanex et Jynneos, dits de « troisième génération », sont produits par le laboratoire Bavarian Nordic (Danemark). Pour ce qui concerne la voie d'administration, les données précliniques et cliniques disponibles déposées à l'appui de l'AMM, portent sur la voie SC uniquement. L'AMM et plus particulièrement le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) des vaccins ne mentionnent pas la voie intradermique. L'ANSM rappelle également que le schéma vaccinal de ces vaccins comprend 2 injections espacées de 4 semaines d'intervalle.

Dans la suite du présent avis, les vaccins Imvanex et Jynneos sont mentionnés sous l'acronyme MVA-BN.

¹ <https://www.fda.gov/media/160785/download>

² <https://www.ema.europa.eu/en/news/emas-emergency-task-force-advises-intradermal-use-imvanex-jynneos-against-monkeypox>

Les conclusions de l'ANSM présentées ci-après se basent sur les données actuellement disponibles et pourront être revues à la lumière de futures connaissances scientifiques.

Cet avis vient en appui des recommandations de la HAS relatives aux modalités d'organisation de la campagne de vaccination contre le Monkeypox en situation de tension d'approvisionnement et qui ne font pas partie des missions de l'ANSM.

- (1) Données disponibles sur l'administration du vaccin MVA-BN par voie ID en comparaison de la voie SC

Bien que limitées, les données cliniques d'immunogénicité démontrent une non-infériorité de l'injection ID du vaccin MVA-BN à la posologie de 0,1 mL (2×10^7 TCID₅₀). Néanmoins, les données de sécurité indiquent une tolérance locale moins favorable (réactogénicité locale plus importante et persistance de réactions locales de type rougeur, induration, gonflement et démangeaisons) en comparaison de l'injection par voie SC (étude clinique de Phase II, NCT00914732, publication *Frey et al, 2015*).

Ainsi, dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins, une utilisation exceptionnelle par voie ID à la posologie de 0,1 mL, au lieu de 0,5 mL par voie SC, pourrait être scientifiquement justifiée avec un rapport bénéfice/risque favorable, tout en prenant en compte la moins bonne tolérance locale de cette voie d'injection.

En outre, l'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie ID semble nécessaire.

Enfin, dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins, en l'absence de données sur l'allongement de l'espacement entre les 2 doses du schéma vaccinal et dans l'attente des données de protection en vie réelle permettant de pouvoir définir ce délai, il pourrait être envisageable de proposer aux personnes ayant reçu une première dose par voie SC et n'ayant pas ou faiblement présenté une réactogénicité locale, l'administration de la 2^{ème} dose par voie ID. L'ANSM préconise d'utiliser la voie ID seulement chez les personnes de plus de 18 ans et préconise de ne pas l'utiliser chez les femmes enceintes.

- (2)(3) Modalités d'utilisation du vaccin MVA-BN en usage ID (0,1 mL par dose) avec son dispositif d'injection et nombre de vaccinations réalisables avec un flacon de vaccin de 0,5 mL

Les modalités d'utilisation du vaccin MVA-BN par voie ID (0,1 mL par dose) avec son dispositif d'injection ainsi que le nombre de vaccinations réalisables avec un flacon de vaccin de 0,5 mL ne sont pas documentés par le laboratoire Bavarian-Nordic.

Néanmoins, l'EMA recommande l'utilisation de seringues et/ou aiguilles à faible volume mort². Ce type de dispositif est détaillé par les US CDC³ et comprend l'utilisation de seringues à tuberculine avec aiguilles de 27 ou 26 gauges (code couleur gris ou marron⁴ en Europe), de 6,35 mm à 12,7 mm à biseau court.

Les US CDC rappellent également qu'une fois le flacon percé pour prélever la 1^{ère} dose, le vaccin doit être utilisé dans les 8 heures et conservé au réfrigérateur entre chaque prélèvement.

Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,1 mL, le flacon et la solution résiduelle doivent être éliminés. Ces modalités d'utilisation paraissent pouvoir être suivies.

³ https://emergency.cdc.gov/coca/ppt/2022/081122_slides.pdf , <https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/files/interim-considerations/guidance-jynneos-prep-admin-alt-dosing.pdf> et <https://www.youtube.com/watch?v=TLv1mR6mECQ>

⁴ <https://www.euro-pharmat.com/fiches-de-bon-usage>



Si la voie ID paraît une alternative possible, il semble néanmoins important d'encadrer sa mise en place en s'assurant de réduire les risques de mésusage au moment de l'injection (professionnels de santé expérimentés ou si nécessaire ayant bénéficié d'une formation).

En conclusion :

1. Les données cliniques disponibles (*Frey et al, 2015*) montrent que l'injection d'une dose de 0,1 mL du vaccin MVA-BN (Imvanex/Jynneos) par voie intradermique (ID) est aussi immunogène qu'une dose de 0,5 mL par voie sous cutanée (SC). Néanmoins, les données de sécurité indiquent une moins bonne tolérance au site d'injection (intensité plus élevée et persistance plus longue des symptômes tels que des rougeurs, un gonflement et des démangeaisons, etc.) en comparaison à la voie sous-cutanée jusqu'à 6 mois post-injection chez plus d'un tiers des participants.

2. Dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins, la voie ID paraît une alternative possible. Il semble néanmoins important d'encadrer sa mise en place en s'assurant de réduire les risques de mésusage au moment de l'injection (professionnels de santé expérimentés ou si nécessaire ayant bénéficié d'une formation). L'acquisition de données supplémentaires d'efficacité et de sécurité lors d'études en vie réelle dans le cadre de l'utilisation de la voie ID semble nécessaire.

3. Des données supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le nombre de vaccinations réalisables avec un flacon de 0,5 mL, en fonction du dispositif d'injection et en respectant la durée de conservation d'un flacon ouvert. Toutefois, les US CDC rappellent qu'une fois le flacon percé pour prélever la 1^{ère} dose, le vaccin doit être utilisé dans les 8 heures et conservé au réfrigérateur entre chaque prélèvement. Si la quantité de vaccin restant dans le flacon ne permet pas d'obtenir une dose complète de 0,1 mL, le flacon et la solution résiduelle doivent être éliminés. Ces modalités d'utilisation paraissent pouvoir être suivies.

Ainsi, une utilisation d'Imvanex/Jynneos par voie ID à la posologie de 0,1 mL présente un rapport bénéfice/risque favorable et pourrait être justifiée dans le cas d'approvisionnements limités en vaccins. Dans ces circonstances, il est par exemple envisageable de proposer la 2^{ème} dose par voie ID aux personnes ayant reçu une première dose par voie SC et qui ont manifesté pas ou peu de symptômes au site d'injection.

L'ANSM préconise d'utiliser la voie ID seulement chez les personnes âgées de plus de 18 ans et de ne pas utiliser la voie ID chez les femmes enceintes.

Cet avis est en accord avec les recommandations actuelles de l'EMA et de la FDA.

Données mobilisées

Dans les études, l'analyse de la réponse immunitaire se base sur les titres d'anticorps contre le virus de la vaccine ou le MVA. Il n'existe pour le moment que des données limitées portant sur la réponse contre le virus Monkeypox lui-même. Si une protection croisée contre le Monkeypox est effectivement attendue, les résultats d'immunogénicité avec des marqueurs indirects sont à interpréter avec prudence pour le MPX.

A. Autorisation d'utilisation en urgence (EUA) du vaccin Jynneos par voie ID par la FDA

Le 09 août 2022⁵, la FDA a octroyé une autorisation d'utilisation en urgence (EUA) permettant **l'administration de deux doses de 0,1 mL par voie ID, au lieu de deux doses de 0,5 mL par voie SC chez les personnes ≥18 ans à risque d'infection au MKP**. Pour se faire, la FDA s'est appuyée sur l'étude de *Frey et al (2015)* décrite ci-dessous, comparant l'immunogénicité et la réactogénicité d'un schéma 2 doses de MVA-BN 1×10^8 TCID₅₀ par voie SC à un schéma 2 doses à 2×10^7 TCID₅₀ par voie ID (correspondant à 1/5^{ème} de la dose par voie SC). Les résultats ont montré une réponse immunitaire similaire entre la voie SC et la voie ID mais avec une réactogénicité plus importante de la voie ID, avec notamment une persistance de réactions locales (rougeur, induration, gonflement, démangeaisons) jusqu'à 6 mois post-injection chez plus d'un tiers des participants.

FDA :

The results of this study demonstrated that intradermal administration produced a similar immune response to subcutaneous administration, meaning individuals in both groups responded to vaccination in a similar way.

Administration by the intradermal route resulted in more redness, firmness, itchiness and swelling at the injection site, but less pain, and these side effects were manageable. The FDA has determined that the known and potential benefits of JYNNEOS outweigh the known and potential risks for the authorized uses.

B. Avis de l'ETF (EMA) concernant l'utilisation des vaccins Imvanex/Jynneos par voie ID

Le 19 août 2022⁶, l'ETF de l'EMA a formulé l'avis dans lequel elle s'est prononcée en faveur d'une possible injection des vaccins Imvanex/Jynneos par voie ID, après une revue des données de l'étude clinique de *Frey et al (2015)*, sur laquelle s'était également appuyée la FDA. L'EMA a noté l'absence d'information disponible sur le nombre maximum de doses de 0,1 mL réalisables avec une dose de 0,5 mL et a recommandé d'utiliser des seringues à faible volume mort, afin d'optimiser le nombre de doses prélevées. L'EMA a également souligné les particularités de l'injection par voie ID et a recommandé que l'administration par voie ID soit pratiquée par des professionnels de la santé expérimentés dans les injections ID.

⁵ <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/monkeypox-update-fda-authorizes-emergency-use-jynneos-vaccine-increase-vaccine-supply>

⁶ https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/considerations-posology-use-vaccine-jynneos/imvanex-mva-bn-against-monkeypox_en.pdf

C. Données disponibles issues de la littérature (2 études)

Pour rappel, les études précliniques et cliniques sont similaires pour les données soumises par la firme Bavarian Nordic dans le cadre des demandes d'AMM d'Imvanex (autorisé en Europe) et de Jynneos (autorisé aux USA). Il faut noter que ces vaccins sont enregistrés sous le nom d'Imvamune au Canada.

Afin de faciliter la lecture, ces vaccins sont identifiés par l'acronyme MVA-BN dans ce document.

- **Essai clinique: Comparison of lyophilized versus liquid modified vaccinia Ankara (MVA) formulations and subcutaneous versus intradermal routes of administration in healthy vaccinia-naïve subjects, E. Frey et al., July 2015, Vaccine⁷**

Design : Essai clinique de Phase II randomisé, en aveugle seulement pour l'administration des groupes SC, 524 sujets randomisés dans trois groupes (1 :1 :1) recevant le schéma de primovaccination à 2 doses à 4 semaines d'intervalle (NCT00914732):

- Groupe vaccin **lyophilisé** administré par voie **SC** dans la région deltoïde, 1 x 10⁸ TCID₅₀ 0,5 mL: n=165
- Groupe vaccin **liquide** administré par voie **SC** dans la région deltoïde, 1 x 10⁸ TCID₅₀ 0,5 mL: n=167
- Groupe vaccin **liquide** administré par voie **ID dans la région palmaire de l'avant-bras, 2 x 10⁷ TCID₅₀ 0,1 mL (n=192)**

Critères d'évaluation principaux : Evaluation de la réactogénicité locale et systémique et de l'immunogénicité mesurée par ELISA et PRNT jusqu'à 180 jours après la 2^{ème} dose.

Population d'étude : Sujets adultes sains sans antécédent de vaccination antivariolique, nés après 1971.

⁷ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26143613/>

Résultats :

- Tolérance

Les diagrammes ci-dessous montrent les proportions de participants ayant présenté une réactogénicité locale légère (gris clair), modérée (gris foncé) ou sévère (noire) après administration ID ou SC de la 1^{ère} dose (vaccination 1) et de la 2^{ème} dose (vaccination 2) du vaccin MVA-BN. Post-vaccination par voie ID et SC, respectivement 100% et 84,4% des participants ont présenté une réaction locale à type d'érythème ou d'induration au site d'injection, dont 98,4% (voie ID) et 58,1% (voie SC) étaient d'intensité sévère (>30mm). En outre, 180 jours post-dose 1, chez plus d'un tiers des participants vaccinés par voie ID, l'érythème ou l'induration ont persisté.

Il n'a pas été constaté de différence significative entre les groupes ID et SC en termes de réactogénicité systémique modérée/sévère. Aucun événement indésirable grave relié au vaccin n'a été rapporté au cours de l'étude.

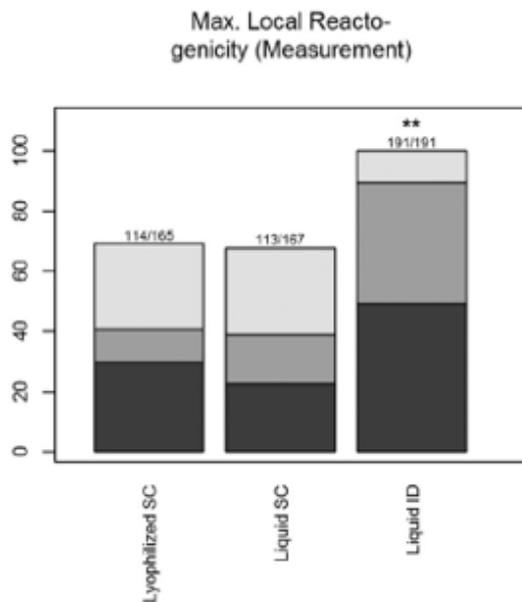


Figure 1 - Vaccination 1 (Frey et al. 2015)

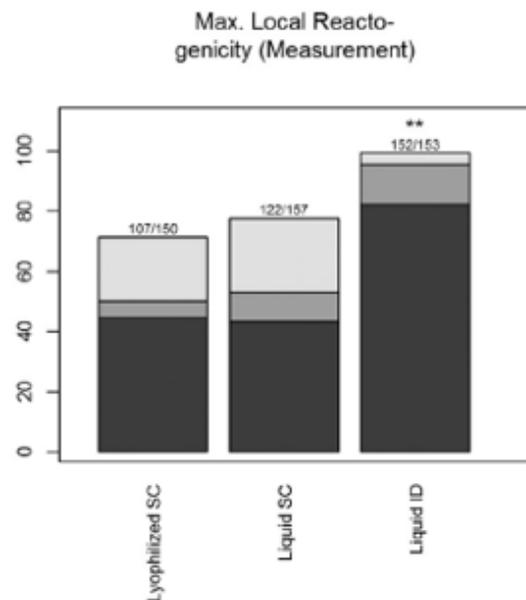


Figure 2 - Vaccination 2 (Frey et al. 2015)

- Immunogénicité

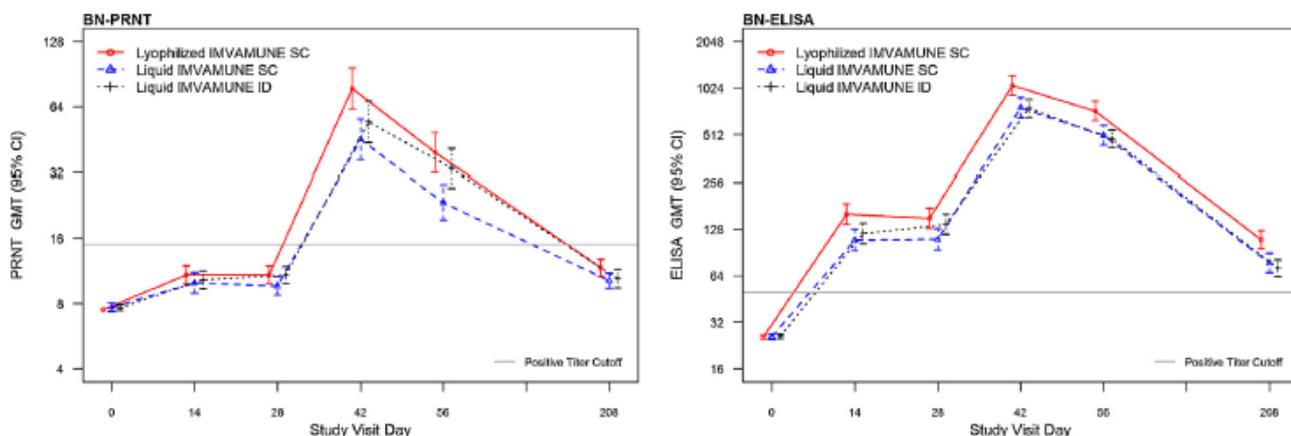


Figure 4 de la publication de Frey et al. 2015

Après administration de la 2^{ème} dose de MVA-BN, les moyennes géométriques des titres (MGT) des IgG et des anticorps neutralisants contre le virus de la vaccine ou le MVA ont atteint un pic environ 14 jours post-dose 2 (PRNT : MGT à 49,5 (IC95% 40,5 ; 61,3) pour la voie SC et à 59,6 (IC95% 48,1 ; 74) pour la voie ID)) puis ont diminué progressivement. La réponse en anticorps neutralisants (MGT) par voie ID (1/5^{ème} de la dose SC) a été démontrée comme non-inférieure (objectif principal) à celle de la voie SC. En outre, les taux de séroconversion (au pic des MGT) étaient comparables entre voie ID et voie SC (respectivement de 95,3% et de 94,5% pour la voie SC et la voie ID). 180 jours après la deuxième dose, les MGT ont diminué à 10,2 (IC95% 9,4 ; 11,0) et 10,4 (IC95% 9,4 ; 11,5), avec 39,2 % et 35,2 % de sujets séropositifs respectivement pour les groupes SC et ID. La réponse cellulaire n'a pas été étudiée dans cet essai clinique.

Conclusion de l'étude de Frey et al. : La réponse en anticorps neutralisants contre le MVA est similaire entre la voie ID (1/5^{ème} de la dose SC) et la voie SC. Néanmoins la tolérance est moins bonne lorsque le vaccin MVA-BN est administré par voie ID avec une réactogénicité plus forte par rapport à la voie SC et une persistance de réactions locales (rougeur, induration, gonflement, démangeaisons) jusqu'à 6 mois post-injection chez plus d'un tiers des participants.

- **Etude Clinique : Safety and Immunogenicity of Modified Vaccinia Ankara (ACAM3000): Effect of Dose and Route of Administration, Marissa B. Wilck et al., May 2010, The Journal Of Infectious Diseases⁸**

Design : Etude randomisée, comparative contrôlée contre placebo, en double aveugle visant à comparer l'immunogénicité et la sécurité du MVA-BN (ACAM3000) en schéma 2 doses (J0 et J28), en fonction de la dose et de la voie d'administration (ID, SC ou IM) : MVA-BN administrée par voie IM à des doses de 1×10^7 ou 1×10^8 TCID₅₀, ou SC à des doses de 1×10^7 ou 1×10^8 TCID₅₀ ou en **ID à des doses de 1×10^6 ou 1×10^7 TCID₅₀** (très peu de sujets en ID : 10 dans le groupe A et 10 dans le groupe E).

Critères d'évaluation principaux : Réactogénicité locale et systémique / Immunogénicité mesurée par ELISA et PRNT.

Population d'étude : Sujets adultes sains sans antécédent de vaccination antivariolique, nés après 1971.

Table 1. Experimental Design of Clinical Trial of Immunization of Subjects with ACAM3000 Modified Vaccinia Ankara (MVA)

Group	Dose, TCID ₅₀	Route
A		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^6	ID
Placebo (n = 2)	...	ID
B		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^7	IM
Placebo (n = 2)	...	IM
C		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^7	SC
Placebo (n = 2)	...	SC
D		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^8	SC
Placebo (n = 2)	...	SC
E		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^7	ID
Placebo (n = 2)	...	ID
F		
ACAM3000 MVA (n = 10)	1×10^8	IM
Placebo (n = 2)	...	IM

NOTE. Vaccination occurred on days 0 and 28. A total of 72 subjects received either ACAM3000 or placebo. ID, intradermal; IM, intramuscular; SC, subcutaneous; TCID₅₀, median tissue culture infective dose.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20350191/>

Résultats :

- Tolérance

Les diagrammes ci-dessous montrent que les réactions locales sont communes à toutes les doses et voies d'administration pour ce vaccin. Néanmoins les vaccinations par voie SC et ID induisent davantage d'effets indésirables sévères locaux (érythème et induration de 31 à 70 mm) avec 8/20 (40%) des participants du groupe ID et 5/20 (25%) des participants du groupe SC contre 0/20 (0%) pour le groupe IM (P=0,003 et P=0,047, respectivement).

Cette étude ne montre pas de différence statistiquement significative concernant les fréquences ou la sévérité des réactions systémiques entre les différents groupes de doses et de voies d'administration du vaccin.

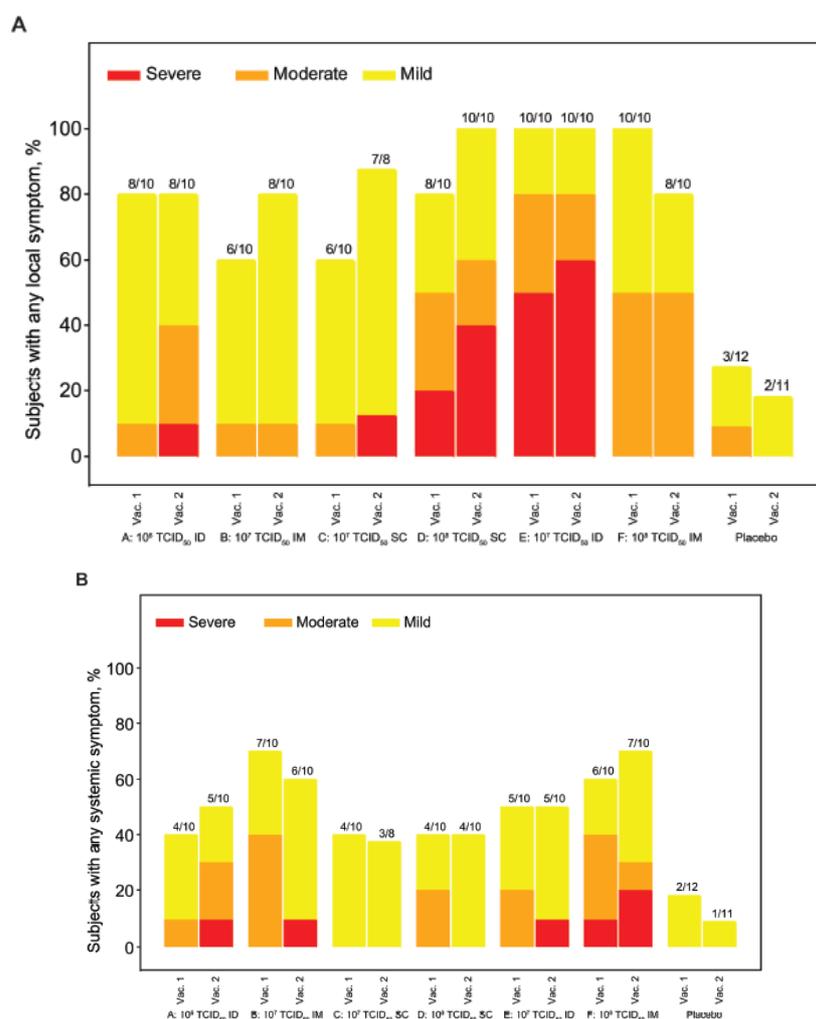


Figure 1. Proportion of vaccine recipients experiencing local (A) or systemic (B) symptoms after the first or second vaccination with modified vaccinia Ankara, by dose and route of administration. Severity of symptoms was graded on the basis of standard toxicity tables of the Division of Microbiology and Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. ID, intradermal; IM, intramuscular; SC, subcutaneous; TCID₅₀, median tissue culture infective dose.

- Immunogénicité :

Les cinétiques des réponses en anticorps neutralisants (MGT) contre le MVA des sujets ayant été vaccinés par voie ID ou par voie SC sont similaires, et ce même avec une dose ID de MVA 10 fois moins importante (1×10^7) que la dose SC (1×10^8).

Les résultats de cette étude confortent les données d'immunogénicité issues de l'étude de *Frey et al.*

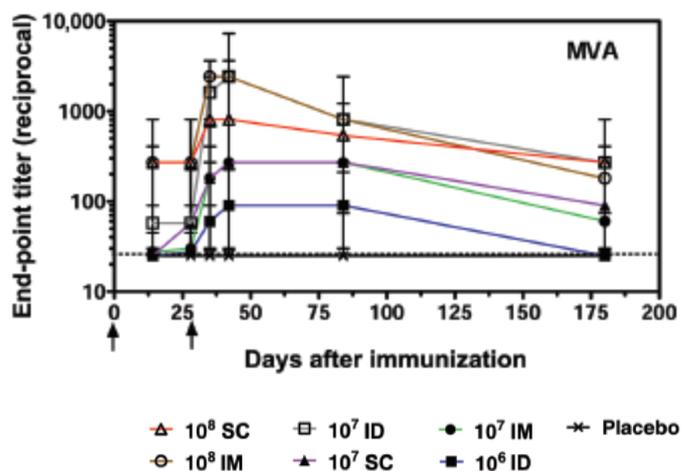


Figure 2. Binding antibody responses elicited by prime-boost vaccinations with modified vaccinia Ankara (MVA). Serum samples were obtained on days 0, 14, 28, 35, 42, 84, and 180 after MVA vaccination. Serial dilutions were tested for binding antibody activity against ACAM3000 MVA (A) or vaccinia virus Western Reserve (VV:WR) (B) by enzyme-linked immunosorbent assay. Data are the median serum end-point titer for each dose and route-of-administration group; error bars indicate interquartile ranges. The dashed line represents the limit of detection (serum end-point titer, 30), and arrows indicate days of vaccination. ID, intradermal; IM, intramuscular; SC, subcutaneous.

Conclusion de l'étude de Wilck : Les résultats de ces 2 études sont concordants et montrent une réponse en anticorps neutralisants similaire lorsque le vaccin MVA-BN est administré par voie ID et SC, et avec une dose de MVA-BN en ID jusqu'à 10 fois inférieure à celle de la dose SC. Néanmoins, la réactogénicité locale est plus importante avec la voie ID (érythème, induration).