

SYNTHÈSE

Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie

Validée par le Collège le 7 janvier 2021

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, ainsi que 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 possible 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 Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) est le second vaccin contre la Covid-19 qui a obtenu une AMM conditionnelle le 6 janvier 2021 dans l'indication « immunisation active pour prévenir la Covid-19 due au virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus ».

L'objectif du présent avis est donc, de déterminer la place de ce vaccin développé par la firme Moderna dans la stratégie de vaccination.

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

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

1/ Les résultats des études cliniques qui indiquent une efficacité vaccinale du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans (suivi médian de 9 semaines).

L'ensemble des données d'immunogénicité des phases I et II montre que le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified), administré selon un schéma vaccinal en 2 doses de 100µg à 28 jours d'intervalle, induit une réponse en anticorps anti-protéine Spike (S-2P) et en anticorps neutralisants aussi bien chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Les données d'immunogénicité sont disponibles jusqu'à 90 jours après la seconde injection. 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.

Les résultats de l'étude pivotale de phase III concluent à une efficacité de 94,1 % [IC95% = (89,3-96,8)]² sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 symptomatiques, virologiquement confirmés, à compter du 14^{ème} jour après la seconde dose vaccinale, chez des sujets de 18 ans et plus, sans preuve sérologique et/ou virologique d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 et ayant reçu les 2 injections.

Les analyses exploratoires montrent que le niveau d'efficacité vaccinale (EV) reste élevé :

- en cas de présence de certaines comorbidités (avec une EV de 90,9% [74,7, 96,7])³,
- chez les participants âgés de 65 et plus avec une EV de 86,4 % [61,4 ; 95,2]⁴.

Pour les personnes de 75 ans et plus, l'absence de cas Covid-19 dans le groupe vacciné (*versus* 7 cas dans le groupe placebo)⁵ ne permet pas de calculer un intervalle de confiance, cependant ce résultat est en faveur d'un maintien de l'efficacité vaccinale dans cette population.

Pour les sous-populations avec comorbidité, il est difficile de conclure, en raison d'un manque de puissance de l'essai et du faible effectif, à l'exception des personnes atteintes d'obésité sévère pour lesquels l'EV semble conservée avec une EV de 91,2% [32,0, 98,9]⁶.

A ce stade, les données ne permettent pas de confirmer l'impact de la vaccination par le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) sur les hospitalisations, les hospitalisations en unité de soins intensifs, ni de démontrer un impact sur la mortalité. Il est toutefois noté qu'aucun cas de forme sévère de Covid-19 n'a été rapporté dans le groupe vaccin *versus* 30 cas dans le groupe placebo⁷, soit une estimation de l'EV contre les formes sévères de 100 % mais avec une borne inférieure d'IC95% non évaluable dans l'analyse per protocole.

L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les sujets asymptomatiques (prévention des infections asymptomatiques) faisait partie des critères de jugements secondaires selon le protocole. Toutefois, seule une analyse exploratoire non prévue au protocole, menée à 28 jours (après la première dose) a été fournie par le laboratoire. Cette analyse ne permet pas d'établir l'efficacité du vaccin sur la

² groupe Moderna : 11/14 134 ; groupe placebo : 185/14 073

³ groupe Moderna : 4/3 206 ; groupe placebo : 43/3 167

⁴ groupe Moderna : 4/3 583 ; groupe placebo : 29/3 552

⁵ groupe Moderna : 0/630 ; groupe placebo : 7/688

⁶ résultats uniquement disponibles au *cut off* du 11 novembre 2020

⁷ groupe Moderna : 0/14134 ; groupe placebo : 30/14 073

prévention des formes asymptomatiques de Covid-19, en l'absence de données plus probantes. Aucune donnée disponible ne permet de conclure sur la transmission du virus SARS-CoV-2 à ce stade.

2/ Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indique un profil de tolérance du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) globalement satisfaisant (suivi médian sur 2 mois) à la date d'analyse des données de l'étude.

Les événements indésirables (EI) de réactogénicité ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo au cours des 7 jours post-injection du vaccin. Ces EI survenant après l'injection ont été majoritairement d'intensité légère à modérée. Ils ont été un peu plus fréquents chez les participants âgés de 18 à 64 ans que chez les participants âgés de 65 ans et plus. Par ailleurs, les EI de type systémiques les plus fréquents sont les céphalées et la fatigue, ils ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin et le placebo.

L'incidence des événements indésirables graves et des décès était comparable entre les deux groupes⁸. Aucun décès n'a été considéré lié au Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) par l'investigateur.

Parmi les EI d'intérêt particulier, 1,5% (233) des participants du groupe vaccin ont reporté un EI d'hy-persensibilité *versus* 1,1% (166) dans le groupe placebo. Trois cas de paralysie faciale (dont deux ont été résolutifs à la date du *cut-off*) sont survenus dans le groupe vaccin et un cas résolutif dans le groupe placebo. Les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin. Il n'y avait pas d'autre excès d'EI dans le groupe vaccin.

A noter que les EI non sollicités⁹ ont été collectés uniquement sur une durée de 28 jours après chaque injection, ce qui ne permet pas d'avoir un recul suffisant sur ces événements indésirables.

3/ L'indication qui a été délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans « l'immunisation active pour prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes de 18 ans et plus »

4/ La stratégie de vaccination qui vise à réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) **et à maintenir les activités du pays**, et particulièrement le système de santé en période d'épidémie, en priorisant dans les premières phases de la campagne de vaccination les 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 ainsi que les professionnels du secteur de la santé et du médico-social.

⁸ EIG groupe Moderna : 147/15 185 (1,0%) ; EIG groupe placebo : 153/15 166 (1,0%) et décès dans le groupe Moderna : 6/15 185 ; décès dans le groupe placebo : 7/15 166., Ces EIG sont documentés tout au long de l'étude

⁹ EI non sollicités : EI dont le report n'a pas été demandé, ces EI ont été recherchés jusqu'à 28 jours après chaque injection.

Concernant la place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

- **Le Vaccin Moderna COVID -19 mRNA (nucleoside modified)** développé par Moderna peut être utilisé chez les personnes de 18 ans et plus y compris les plus âgées du fait de son efficacité et de son profil de tolérance globalement satisfaisant et s’inscrit dans la stratégie vaccinale contre la Covid-19 établie par la HAS

En effet, bien que les données de sécurité et d’efficacité du vaccin chez personnes âgées de 75 ans ou plus soient limitées à ce stade, celles qui sont rapportées chez les personnes âgées de 65 ans et plus (EV : 86,4 % [61,4 ; 95,2]) ne suggèrent pas de différences notables attendues en termes d’efficacité, ni de signaux de sécurité délétères.

La HAS considère que le risque de développer une forme grave et le risque de décéder de la Covid-19 sont en faveur de l’utilisation du vaccin chez les plus de 75 ans.

Le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) développé par Moderna peut donc être utilisé dans le cadre de la stratégie vaccinale, y compris chez les personnes très âgées et présentant potentiellement des comorbidités

- Le délai de 28 jours, entre les deux doses vaccinales doit être respecté conformément à l’AMM. Ce délai de 28 j est un seuil minimum ; en cas de délai supérieur à 28 jours après l’injection de la première dose, la vaccination peut être poursuivie quel que soit le délai par rapport à la 1ère dose (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 Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) au cours de la grossesse, la HAS rappelle conformément au RCP, 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.
- L’utilisation de ce vaccin n’est pas recommandée chez les personnes présentant des antécédents d’allergies graves de type anaphylactique, et chez les personnes ayant des antécédents connus de réaction allergique grave à l’un des composants du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). Il est recommandé de surveiller étroitement 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 Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) 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 Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) 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.
- Il n’y a pas de données disponibles sur l’interchangeabilité du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) avec d’autres vaccins Covid-19 pour compléter le schéma de vaccination. Les personnes qui ont reçu une dose du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) doivent donc recevoir une deuxième dose de ce même vaccin de Moderna pour compléter le schéma vaccinal.
- Les vaccins de Pfizer et de Moderna sont deux vaccins à ARNm modifié et enveloppé dans des nanoparticules lipidiques. Il n’existe actuellement aucune étude comparative entre le Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) et le vaccin COMIRNATY de Pfizer.

Les conditions de stockage et de conservation sont moins contraignantes dans le cas du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified). Ce vaccin se présente prêt à l'emploi, alors que le vaccin de Pfizer doit être dilué avant usage.

Pour chacun de ces vaccins, un essai de phase 3 randomisé, en double aveugle, *versus* placebo, est en cours de réalisation et porte sur plusieurs dizaines de milliers de sujets (43 448 sujets pour Pfizer et 30 351 pour Moderna). Les participants à ces essais sont assez jeunes (médiane à un peu plus de 50 ans dans les deux cas) et sont globalement répartis équitablement selon leur sexe. Du fait des caractéristiques des participants ayant été inclus dans les essais pivots de phase 3, l'AMM indique le vaccin de Moderna à partir de l'âge de 18 ans, et le vaccin de Pfizer à partir de 16 ans.

Les résultats actuellement disponibles montrent à tendance comparable en matière d'efficacité vaccinale et de tolérance des deux vaccins à ARNm, toutefois, en l'absence de comparaison directe entre les deux vaccins et au vu des différences constatées sur les caractéristiques des essais de phase 3 respectifs (notamment la définition du critère de jugement principal), il n'est pas possible de réaliser une différenciation plus fine sur le plan clinique entre ces deux vaccins.

En conséquence, il n'y a pas de raison de privilégier un vaccin plutôt que l'autre dans la stratégie vaccinale mise à part la possibilité de vacciner à partir de 16 ans pour le vaccin COMIRNATY ; mais il convient de noter les conditions particulières de conservation moins contraignantes du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) qui non ouvert, se conserve pendant 7 mois entre -25 °C à -15 °C, pendant 30 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 12 heures à une température comprise entre +8 °C et +25 °C alors que le vaccin COMIRNATY, non ouvert se conserve pendant 6 mois entre -90 °C à -60 °C, pendant 5 jours entre 2 °C et 8 °C ou pendant 2 heures à une température maximale de +30 °C.

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'évaluation de l'efficacité sur la survenue des formes asymptomatiques n'est pas disponible bien qu'il s'agisse d'un critère de jugement secondaire,
- L'efficacité vaccinale sur la transmission virale n'est pas établie.

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 de l'évaluation de l'efficacité vaccinale des personnes restant asymptomatiques, 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 sur les populations vaccinées, notamment les plus âgées et particulièrement en Ehpad, les personnes immunodéprimées, les professionnels de santé...
- Des études avec séquençage des souches virales, afin de suivre l'évolution de nouvelles souches, notamment chez les patients infectés après vaccination.
- Au vu des résultats encourageants sur la réduction du nombre de cas de Covid-19 à partir du 12^{ème} jour après la 1^{ère} dose, la HAS préconise la mise en place d'un essai clinique sur l'efficacité vaccinale avec un schéma en une dose unique.

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 et exposées au Covid-19 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, insuffisants rénaux dialysés, 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 majeurs.

Il convient de rappeler que ce vaccin est soumis à prescription médicale (RCP) aussi conformément aux recommandations de la HAS sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination¹⁰, cette consultation médicale doit être idéalement organisée pour favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte de vaccination.

Dans ce cadre, la HAS a été saisie pour élaborer des réponses rapides permettant d'accompagner les médecins dans la conduite de la consultation de vaccination contre la Covid 19 et de présenter les éléments de la décision médicale partagée.

- Il est nécessaire, à ce stade, de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale.

¹⁰ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_-_recommandations_intermediaires_sur_les_modalites_de_mise_en_oeuvre_de_la_vac.pdf

Ce document présente les points essentiels de la publication : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du Vaccin Moderna COVID-19 mRNA (nucleoside modified) dans la stratégie, méthode, 7 janvier 2021
Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr