

Procès-Verbal**COMMISSION TECHNIQUE DES VACCINATIONS****Séance exceptionnelle du lundi 1^{er} février 2021****Diffusion interne** : Collège, Directeurs, membres du SEESP et du SEM**Diffusion externe** : Membres de la Commission, Ministère, Publication internet**Ordre du jour**

- ▶ Projet de recommandation "Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®"

Participants**Membres votants**

BOUVET Élisabeth, Présidente (HAS)
COCHAT Pierre, Vice-Président (HAS)
FLORET Daniel, Vice-Président
PARIS Valérie, Vice-Présidente (HAS)
ABITEBOUL Dominique
BAGUELIN Marc
BELEC Laurent
BILLETTE DE VILLEMEUR Agathe
BOQUILLOD Claire
CATEAU Chantal
CHABANAS Bruno
DU BREUILLAC Jean
EPAULARD Olivier
ESCOLANO Sylvie
GARCIA MERIC Patricia
GARNIER Valérie
GAUTHERET-DEJEAN Agnès
GRIMPREL Emmanuel
LAMBERT Marianick
LELIEVRE Jean-Daniel
MUELLER Judith
NAPPEZ Muriel
ROSSIGNOL Louise
ROUBAUD-BAUDRON Claire
SEBBAN Sydney
TESSIER Véronique
TOURNIER Jean-Nicolas
WARD Jeremy

Membres de droit

CASANOVA Sophie (DSS)
CHARTIER Céline (ANSM)
DELOFFRE-MATHIEU Isabelle (DGS)
HAUS-CHEYMOL Rachel (Service de santé des Armées)
HEDIRA Magid (DGS)
JACQUET Alexis (ANSM)
LEVY-BRUHL Daniel (SPF)
MOLTRECHT Brigitte (DGESCO)
PARENT DU CHÂTELET Isabelle (ANSM)

Absents excusés :

BUSSIERE Caroline
CHEMLAL Kadoudja
IMLER-WEBER Françoise
MOTYKA Geneviève
PECAULT-CHARBY Rémi

Sténotypie :

Société UBIQUS

Personnels HAS :

ALTER Lise
MORIN-SURROCA Michèle
DOUSSIN Anne
BABA Joachim
ING Olivia
PIEL Clément
THORRINGTON Dominic
ZANETTI Laura
TCHAKAMIAN Sophie

PETITPREZ Karine
FAHFOUHI Yasmine
TRAN KIEM Cécile
COHEN-AKENINE Annick
ANDRÉ-VERT Joëlle
GAUDIN Florence
DIATTA Thierno
DUMONT Rémy
MONTANTE Annalisa
MALIKITE Marina
ABOUKRAT Audrey
BARA Emmanuelle

BONGIOVANNI Isabelle
CARON Martine
FERRETTI Carine
JACQUEMARD Nicolas
ZAGURY Pascal
KALTENBACH Emmanuelle
LASSERRE Andrea
NGUESSAN Killian
VOLLERIN Julia

1 *La séance est ouverte à 9h05.*

2

3 *Aucun lien d'intérêt n'est soulevé.*

4

5 **Examen du projet de recommandation " Stratégie de vaccination contre la Covid-**
6 **19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®"**

7

Présentation : Chef de projet SEESP - Cécile TRAN KIEM

Rapporteurs : L. Rossignol, S. Escolano, J-N. Tournier, D. Floret

8 *Présentation*

9

10 Le vaccin AZD1222, qui est développé par le laboratoire AstraZeneca, est le troisième à être
11 intégré à la stratégie vaccinale française de prévention de la Covid-19. Deux vaccins ont
12 récemment été autorisés sur le marché français, celui de Pfizer-BioNTech et celui de Moderna.
13 Tous deux utilisent une technologie de type ARN messenger, alors que celui-ci est le premier
14 de type vecteur viral. Le rapport d'évaluation est présenté à la Commission.

15

16 Ce vaccin a obtenu le 29 janvier une autorisation de mise sur le marché conditionnelle pour la
17 prévention de la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Conformément au
18 résumé des caractéristiques du produit, le vaccin AstraZeneca se conserve au réfrigérateur et
19 se présente sous forme de flacons contenant 8 ou 10 doses selon le type de flacons. La
20 vaccination nécessite l'administration de 2 doses de vaccins séparées de 4 à 12 semaines
21 d'intervalle.

22

23 Le développement clinique du vaccin AstraZeneca repose essentiellement sur quatre essais
24 cliniques contrôlés, randomisés et en aveugle, qui ont été conduits chez des adultes âgés de
25 18 ans et plus. Ces études ont exclu les participants présentant une maladie sévère ou non
26 contrôlée et les personnes sévèrement immunodéprimées. Il y a deux études de phases I/II
27 (COV001 au Royaume-Uni et COV005 en Afrique du Sud) et deux études de phase II/III
28 (COV002 au Royaume-Uni et COV003 au Brésil). Ces études sont toujours en cours et un
29 suivi jusqu'à 12 mois est prévu. Les données de ces essais ont été regroupées et des analyses
30 intermédiaires ont été réalisées à différentes étapes pour évaluer la tolérance et l'efficacité
31 vaccinale. En raison d'écarts au protocole, qui sont décrits dans le rapport, les schémas
32 vaccinaux mis en œuvre dans ces essais sont très hétérogènes.

33

34 Concernant les données d'immunogénicité, une étude de phase I/II, sur de faibles effectifs au
35 Royaume-Uni, a démontré qu'une injection par voie intramusculaire d'une dose standard du

36 vaccin induisait une réponse cellulaire (CD8) avec un pic observé à J 14 et une réponse
37 humorale (immunoglobulines anti-protéine Spike et anticorps neutralisants) à J 28, boostée
38 par une deuxième injection, que l'intervalle soit de quatre ou huit semaines. Une réponse CD4
39 de type Th1 a également été observée à J 28. Dans deux études de phase II/III au Royaume-
40 Uni et au Brésil, sur des effectifs plus importants, il a été démontré que cette réponse humorale
41 d'anticorps toujours détectés à J 28 après l'injection, était encore présente à J 28 après
42 l'injection de la deuxième dose, mais sans donnée quant à la persistance de cette réponse
43 dans le temps. Celle-ci était numériquement plus élevée chez les sujets plus jeunes, dans le
44 groupe des 18-64 ans. Enfin, une augmentation de la réponse humorale a été observée avec
45 l'allongement de l'intervalle entre les deux injections.

46
47 La tolérance a été mesurée sur un effectif de 23 745 sujets suivis sur plus de 100 jours à
48 travers les quatre études citées. Les événements sont principalement de la réactogénicité
49 immédiate locale, soit essentiellement des douleurs au point d'injection. Des céphalées, de la
50 fatigue, des myalgies, des malaises, de la fièvre et des frissons, d'intensité légère à modérée
51 ont également été relevés. Cette réactogénicité était plus légère et moins fréquemment
52 rapportée chez les 65 ans et plus. Les événements indésirables graves ont été inférieurs à 1
53 %. Une pyrexie, une augmentation de protéine C, et une myélite transverse (qui a provoqué
54 l'arrêt des essais AstraZeneca au niveau international) ont été détectées dans le groupe
55 vacciné et une anémie hémolytique auto-immune et une myélite dans le groupe contrôle.
56 Quelques événements indésirables d'intérêt particulier (troubles neurologiques) sont
57 également survenus mais sans réelle différence entre le groupe vacciné, 0,8 %, et le groupe
58 contrôle, 1,1 %. Au 4 novembre, six décès étaient survenus, deux dans le groupe vacciné,
59 quatre dans le groupe contrôle, mais sans lien avec l'intervention.

60
61 Les données d'efficacité clinique disponibles à ce jour reposent sur l'analyse des données
62 combinées des études COV002, COV003 et COV005. Les résultats de deux analyses
63 intermédiaires sont présentés dans le rapport car ils apportent des informations
64 complémentaires. Les participants ont été suivis jusqu'au 4 novembre dans la première
65 analyse intermédiaire et jusqu'au 7 décembre dans la seconde. Au total, 16 437 volontaires
66 ont été inclus dans la seconde analyse intermédiaire, dont 8 241 participants qui ont reçu le
67 vaccin AstraZeneca selon un schéma à 2 doses (DS/DS ou DF puis DS). L'efficacité vaccinale
68 contre les formes symptomatiques de la Covid-19 évaluée 15 jours après la seconde injection
69 a été estimée à 66% avec le schéma à 2 doses, indépendamment de la posologie, et à 62%
70 avec le schéma de vaccination à 2 doses standards (DS/DS) prévu dans l'AMM.

71
72 Des analyses exploratoires ont permis d'apporter des résultats complémentaires par sous-
73 groupes. Les données analysées suggèrent que la première dose confère une protection
74 similaire à celle observée après la seconde injection qui apparaît approximativement 3
75 semaines après la première injection et persiste au moins pendant 12 semaines après la
76 première injection, jusqu'à ce que la seconde dose soit administrée. Les données suggèrent
77 par ailleurs que l'allongement de l'intervalle entre les deux doses a un impact positif sur
78 l'efficacité vaccinale constatée après la seconde injection. Ce résultat nécessite toutefois
79 d'être confirmé par des analyses multivariées, d'autant que les intervalles de confiance sont
80 larges et se chevauchent. Les participants de plus de 55 ans représentaient 12,2% de la
81 population analysée, ceux de 65 ans et plus représentaient 5,7% et ceux de 70 ans et plus
82 représentaient 3,8%. Dans tous les cas, le nombre de participants de 65 ans et plus était trop
83 faible pour estimer l'efficacité vaccinale dans cette population : au 7 décembre 2020, 4 cas
84 étaient survenus chez les personnes vaccinées le vaccin AstraZeneca, versus 7 dans le
85 groupe contrôle. En outre, les données analysées montrent une efficacité du vaccin
86 AstraZeneca sur les formes de la Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation (au 7 décembre
87 2020, 8 cas étaient survenus, tous dans le groupe contrôle). Par ailleurs, les effectifs étaient
88 trop limités pour évaluer l'efficacité selon le schéma à deux doses standards prévu par l'AMM

89 (DS/DS) chez les patients présentant au moins une comorbidité à l'inclusion, mais l'efficacité
90 était similaire à celle observée pour l'ensemble de la population dans les analyses menées
91 indépendamment de la posologie. Enfin, aucune conclusion ne peut être tirée sur la prévention
92 des formes asymptomatiques, ni sur la durée de l'immunité conférée.

93
94 Les résultats du modèle populationnel ont été présentés. Il s'agit d'un modèle qui décrit la
95 propagation de SARS-CoV-2 dans la population française, qui est stratifiée par groupe d'âge
96 et nombre de comorbidités, et qui prend également en compte désormais la mise en place de
97 la vaccination, qui prend en compte le nombre de doses disponibles, le rythme de vaccination
98 et les caractéristiques des vaccins sur la sévérité, la transmission ou la susceptibilité. Ce
99 modèle a évalué l'impact potentiel de trois stratégies d'utilisation des vaccins : une première
100 stratégie dans laquelle les deux types de vaccins (vaccins à ARNm et à vecteurs viraux)
101 seraient utilisés sans différence, une deuxième stratégie dans laquelle seuls les vaccins à
102 ARN seraient utilisés pour les plus de 65 ans et une troisième stratégie dans laquelle les
103 vaccins à vecteurs viraux ne seraient pas utilisés chez les personnes de 75 ans et plus. Les
104 modèles mettent en évidence que dans les premiers mois, la stratégie de distribution des
105 vaccins au hasard est celle qui permettrait d'éviter le plus de décès. En revanche, dans les
106 mois suivants, à partir de mai-juin, les stratégies dans lesquelles les vaccins à vecteurs viraux
107 sont réservés pour les personnes de moins de 65 ou de moins de 75 ans permettrait d'éviter
108 plus de décès. Cela résulte s'explique par le fait que, dans les premiers mois, dans la mesure
109 où les doses sont limitées, la stratégie la plus efficace est celle qui permet de vacciner
110 rapidement tous les individus les plus à risque, même avec un vaccin qui est moins efficace.
111 Par contre, à plus long terme, lorsque les doses disponibles permettront de vacciner toutes
112 les personnes de plus de 65 ou de 75 ans avec des vaccins à ARN, une réduction des décès
113 plus importante serait constatée parce que les personnes à risques seraient mieux protégées.

114
115
116 Tout d'abord, on se fixe un ordre de priorisation de manière générale pour la vaccination qui
117 est l'ordre suivant. On commence par les personnes de plus de 75 ans. Ensuite, on bascule.
118 Une fois que 70 % de couverture vaccinale sont atteints chez ce groupe-là, on commence à
119 vacciner les 65-74. Une fois que nous avons vacciné 70 % de ce groupe-là, on vaccine ensuite
120 les 50-64 avec au moins une comorbidité, puis les 50-64 ans sans comorbidité, puis les 18-49
121 avec au moins une comorbidité, puis les 18-49 sans comorbidité. À chaque fois, on bascule
122 d'un groupe à un autre lorsque l'on a atteint 70 % de couverture vaccinale.

123 124 *Recommandations*

125
126 La HAS reconnaît l'efficacité du vaccin AstraZeneca contre les formes symptomatiques de la
127 Covid-19 et estime qu'il peut être utilisé conformément à son AMM et dans le cadre de la
128 stratégie vaccinale. Pour l'heure, la HAS ne recommande pas ce vaccin chez les personnes
129 âgées de 65 ans et plus en l'absence de données suffisantes. Elle préconise de privilégier un
130 intervalle de huit à douze semaines entre les deux doses. Elle insiste également sur la
131 nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation
132 sociale. Sur le plan logistique, le vaccin AstraZeneca devrait permettre de simplifier le parcours
133 vaccinal et d'augmenter les capacités journalières de vaccination.

134
135 La HAS préconise en outre de permettre aux pharmaciens d'officine déjà formés à la
136 vaccination de réaliser la vaccination avec le vaccin AstraZeneca et elle est par ailleurs
137 favorable, sous réserve de l'avis de l'ANSM, à ce que les pharmaciens puissent prescrire le
138 vaccin AstraZeneca.

139
140 Il est donc proposé une recommandation d'utilisation du vaccin AstraZeneca chez les moins
141 de 65 ans, avec un schéma vaccinal double dose standard et avec un intervalle entre les doses

142 compris entre huit et douze semaines. La HAS recommande les vaccins à ARN messenger
143 préférentiellement aux personnes âgées, tout d'abord aux personnes âgées de plus de 75 ans.

144
145 Pour accélérer la campagne de vaccination pendant les premières phases critiques
146 d'approvisionnement, la HAS recommande le vaccin AstraZeneca dès sa mise à disposition
147 préférentiellement aux personnes de moins de 65 ans, chez les 50-65 ans, en commençant
148 par ceux ayant des comorbidités, et parallèlement aux professionnels des secteurs de la santé
149 et du médico-social, quels que soient leur mode d'exercice.

150
151 *Avis des rapporteurs*

152
153 Les rapporteurs reprennent les principaux éléments du dossier et soulignent le manque de
154 rigueur dans le déroulement des essais cliniques qui complexifie l'interprétation des résultats.
155 Ils reviennent sur les principaux arguments qui justifient les recommandations proposées
156 concernant la place du vaccin AZD1222 dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

157
158 Les trois rapporteurs proposent, comme suggéré dans la version du rapport d'évaluation qui a
159 été envoyée à la CTV, de restreindre l'utilisation de ce vaccin aux personnes de moins de 65
160 ans, dans l'attente de données complémentaire concernant l'efficacité chez les personnes plus
161 âgées, et d'espacer les doses d'au moins 8 semaines, compte tenu des données disponibles
162 suggérant un impact positif sur l'efficacité de l'allongement de l'intervalle entre les doses.

163
164
165 *Discussion*

166
167 La discussion porte sur les éléments suivants :

168 ▶ Les incertitudes sur les résultats du modèle présenté et la pertinence d'intégrer les
169 résultats du modèle dans le rapport d'évaluation ;

170 ▶ Le manque de données d'efficacité chez les personnes âgées, les données d'efficacité
171 après la première dose (délai d'apparition de l'efficacité et persistance de cette
172 efficacité) et la largeur des intervalles de confiance qui rendent difficiles les
173 interprétations ;

174 ▶ Les modalités de conservation du vaccin qui simplifient la logistique et rendent possible
175 l'administration du vaccin en ambulatoire, contrairement aux vaccins à ARNm ;

176 ▶ L'absence de données comparatives avec les autres vaccins, même si l'efficacité
177 observée dans les essais avec ce vaccin est inférieure à celle observée avec les
178 vaccins à ARNm.

179 ▶ Les données limitées à ce jour sur l'impact du vaccin AstraZeneca sur la transmission.

180 ▶ L'identification des personnes pour lesquelles le vaccin n'est pas efficace et d'un
181 corrélat de protection.

182 ▶ L'analyse de ces échecs vaccinaux, qui demeure très lacunaire.

183 ▶ Les incertitudes concernant le nombre de doses qui seront disponibles. Or, cette
184 information est cruciale pour définir la stratégie vaccinale.

185 ▶ Les recommandations d'utilisation, notamment les populations prioritairement ciblées
186 par ce vaccin et l'éventuel seuil d'âge à fixer (soignants, personnes ayant de 50 à 65
187 ans, avec ou sans comorbidités, personnes en situation de handicap, etc.).

188 ▶ Les préconisations du Conseil pour l'engagement des usagers qui estime que le vaccin
189 AstraZeneca doit être proposé aux personnes de moins de 65 ans, car il n'y a pas de
190 données actuellement sur son efficacité ou sa non-efficacité pour les personnes de 65
191 ans et plus, et que les personnes à très haut risque de forme grave doivent continuer à
192 avoir accès aux vaccins à ARNm.

193 ▶ Les enjeux de compréhension de la recommandation par le grand public afin d'éviter
194 de créer de la méfiance ; la recommandation reste dans l'attente de nouvelles données,
195 ce qu'il ne faut pas cesser de rappeler.

196 ▶ Le caractère transitoire de la recommandation, amenée à évoluer en fonction des
197 données disponibles et des nouveaux vaccins potentiels.

198
199 *Le projet d'avis fait l'objet d'une relecture en séance. Un certain nombre de modifications y*
200 *sont apportées.*

Conclusion de la CTV :

Votes :

25 Pour

0 Contre

0 Abstention

La CTV émet un avis favorable à l'unanimité concernant le projet de recommandation
"Stratégie de vaccination contre la Covid-19 – Place du Covid-19 Vaccine AstraZeneca®"

201

202 *La séance est levée à 17h30.*

203

204

205

206

Elisabeth BOUVET
Présidente de la CTV