



Essais Pfizer

Tableau bord des signaux

A Maxime Beltra

Christine COTTON

Points essentiels

Balance B/R

Bénéfice

Risque

Efficacité

Immunogénicité

Tolérance

Définition

Critère principal: première apparition de COVID-19 symptomatique confirmé par test PCR à partir de 7 jours après la dose 2
Le participant a la responsabilité de signaler ses symptômes au site

Dosage des anticorps / Durée de la protection

Effets indésirables

Manquement ou Biais

Report erroné des sympt.
 Pas de test fait
 Pas de COVID
 Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour les sympt. Non confirmés test PCR

Prise d'antipyrétiques supprimant les symptômes pouvant mener à un diagnostic COVID
 Confirmation car déséquilibre entre les groupes pour les prise de ces trt.

Non réponse du site
 Pas de test fait
 Pas de COVID
 Confirmation Ventavia

Pas de dosage après 2 mois après la dose 2 lors des analyses intermédiaires

Pas de dosage entre 2 mois après la dose 2 et 6 mois après la dose 2:
 écart important entre les visites a pu masqué la chute des anticorps

Temps d'observation de 2 mois médian

Taille échantillon trop faible pour mettre en évidence des cas graves, notamment sur les 12-15 ans et les 5-11 ans (≈ 2300)

Nombreuses inconnues citées dans le PGR
 Car pop non étudiées dans essai Femmes enceintes ...

Risque : combinaison de la probabilité d'occurrence d'un dommage et de la gravité de ce dommage

Biais: éléments susceptibles de faire dévier les résultats de leur valeur réelle

Points essentiels - Efficacité

Résultats au 10 décembre 2020

Efficacité 95% (page 53)
 BNT162b2 0,04% (8/18 192)
 Placebo 0,88% (162/18 325)

Table 9. Vaccine Efficacy – First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)		VE (%)	Pr (VE >30% data) ^f
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
First COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	8	2.214 (17411)	162	2.222 (17511)	95.0 (90.3, 97.6)	>0.9999

Pas d'efficacité démontrée sur les cas sévères par manque de cas (page 65)
 BNT162b2 0,005% (1/18 198)
 Placebo 0,016% (3/18 325)

Table 16. Vaccine Efficacy – First Severe COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 – Subjects Without Evidence of Infection Prior to 7 Days After Dose 2 – Evaluable Efficacy (7 Days) Population

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)					
	BNT162b2 (30 µg) (N ^a =18198)		Placebo (N ^a =18325)		VE (%)	Pr (VE >30% data) ^f
	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)	n1 ^b	Surveillance Time ^c (n2 ^d)		
First severe COVID-19 occurrence from 7 days after Dose 2	1	2.215 (17411)	3	2.232 (17511)	66.4 (-124.8, 96.3)	0.7429

Récit

Le vaccin freine la transmission

3/ L'indication délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Pfizer/BioN-Tech 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).

Avis HAS 23/12/2020

Le vaccin protège des formes sévères

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).

Avis HAS 23/12/2020

Réalité

Essai non conçu pour démontrer une action sur la transmission : aucune analyse des cas asymptomatiques.

En l'absence de données d'efficacité sur la transmission la protection individuelle du vaccin est à ce jour visée par la stratégie de vaccination. Cette protection doit rester optimale notamment pour les personnes les plus âgées (immunosénescence), à risque de Covid-19 sévère et de décès.

Avis ANSM du 07/01/2021

Analyse des données cumulatives au 28/02/2021
 4,6 % d'infections COVID post vaccination = 100 fois le taux de l'essai clinique (Page 9)

- Rapport clinique du 09/04/2021 (page 38)
Efficacité inconnue dans
- Certaines populations à haut risque de COVID-19 sévère
 - Chez les pers. déjà infectées par le SARS-CoV-2
 - Contre l'infection asymptomatique
 - Contre les effets à long terme de la maladie
 - Contre la mortalité
 - Contre la transmission du SARS-CoV-2. »

Points essentiels - Immunogénéité

Résultats au 10 décembre 2020

Légère baisse des anticorps facilitants observée entre 1 mois après dose 2 et 2 mois après dose 2 (rapport pages 26-27)

Pas de mesure entre 2 mois après dose 2 et 6 mois après dose 2

Résumé

Durée de protection inconnue

Conclusion sur l'évaluation de l'immunogénéité

L'ensemble des données d'immunogénéité 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 GMT d'anticorps neutralisants plus élevés 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 anamnestique 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'immunogénéité 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.

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**
- Immunogénéité 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 :

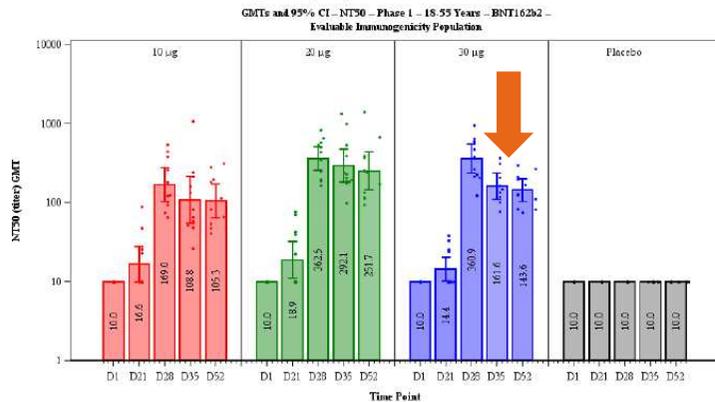
- la pertinence d'un boost (« boostabilité ») quant à l'entretien de la réponse immunitaire induite
- la dose efficace et bien tolérée dans une population pédiatrique
- la vaccination chez les femmes enceintes
- la vaccination chez les patients immunodéprimés
- la vaccination par une formulation de seconde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

Réalité

Présentation au CDC du 22/09/2021 chute des anticorps ≈ 6 à 8 mois après dose 2

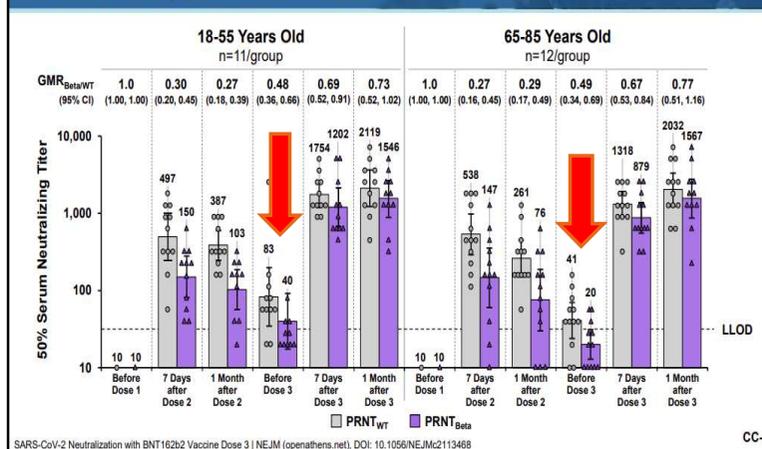
Booster pour compenser la baisse de protection du vaccin

Figure 6. Geometric Mean Titers and 95% CI: SARS-CoV-2 Neutralization Assay - NT50 - Phase 1, 2 Doses, 21 Days Apart - 18-55 Years of Age - BNT162b2 - Evaluable Immunogenicity Population



Abbreviations: GMT = geometric mean titer; NT50 = 50% neutralizing titer; SARS-CoV-2 = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.
 Note: Dots present individual antibody levels.
 Note: Number within each bar denotes geometric mean.
 PEPPER CONFIDENTIAL. SDTM Creation: 17SEP2020 (22:01) Source Data adva Table Generation: 17SEP2020 (23:25)
 (Cutoff Date: 24/AUG/2020, Snapshot Date: 17SEP2020) Output File: Advad/C4591001_1A_F1_Serology/adv_a002_surs_50_18_b2.pl

Post-dose 3 BNT162b2 GMTs Indicate a Substantial Boost and Reduced Gap Between WT and Beta Neutralization



Points essentiels - Tolérance

Résultats au 10 décembre 2020

Profil similaire d'événements indésirables pour ceux qui ont au moins 2 mois de suivi après la dose 2.

Incidence des **effets graves et décès faible** et comparable pour le BNT162b2 et le placebo (Page 53 rapport)

PGR 12/2020 (page 73) - Informations manquantes

- Utilisation chez la femme enceinte ou allaitante
- Utilisation chez les patients immunodéprimés
- Utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (p. ex. pulmonaire obstructive chronique maladie, diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires)
- Utilisation chez les patients souffrant de maladies auto-immunes ou inflammatoires
- Interaction avec d'autres vaccins
- Tolérance à long terme

Récit

C'est sûr = sécurité

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.

Réalité

Présentation CDC du 25/10/2021

« Les vaccins Pfizer/BioNtech et Moderna augmentent le risque des myocardites / péricardites chez les 12-39 ans. »

Rapport sur les 5-11 ans du 26/10/2021

« Le nombre de participants au programme de développement clinique actuel est trop faible pour détecter les risques potentiels de myocardite associés à la vaccination.

L'innocuité à long terme du vaccin contre la COVID-19 chez les participants âgés de 5 à <12 ans sera étudiée dans 5 études d'innocuité post-autorisation, y compris une étude de suivi de 5 ans visant à évaluer les séquelles à long terme de la myocardite / péricardite post-vaccination. »