



Note sur l'administration d'une dose de rappel d'un vaccin Covid-19 pour compléter le schéma vaccinal de la population générale

24/11/2021

1. Contexte

Le développement et la mise sur le marché de vaccins destinés à la population générale, adulte et pédiatrique, ont suivi un rythme record, pour répondre aux défis posés par une pandémie qui ne faiblit pas encore au cours du temps et qui se complique par l'arrivée de variants plus virulents et agressifs que la souche virale originale. Un nombre croissant de vaccins ont été approuvés et sont maintenant déployés dans le monde entier.

Actuellement, quatre schémas de vaccination de base (primo-vaccination) bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle de l'EMA : deux doses de vaccin ARNm de Comirnaty (Pfizer-BioNTech) ou de Spikevax (Moderna), deux doses de vaccin à vecteur viral (adénovirus) de Vaxzevria (Astra-Zeneca) ou une dose unique de vaccin à vecteur viral de Johnson&Johnson (Janssen). De nouveaux vaccins sont en cours d'évaluation par l'EMA, tels que le vaccin mis au point par la firme américaine Novavax, un vaccin à sous-unités protéiques assemblées en nanoparticules (utilisation d'une protéine recombinante) auquel s'ajoute un adjuvant, utilisé pour renforcer la réponse immunitaire. De plus, la firme Pfizer/BioNTech a également introduit une demande d'évaluation par l'EMA de la forme pédiatrique de son vaccin à ARNm, indiquée pour la vaccination des enfants âgés de 5 à 11 ans. L'EMA a rendu un avis positif le 25 novembre 2021.

2. Immunité et schémas vaccinaux

La première ligne de défense de l'organisme contre un agent infectieux s'appuie notamment sur des cellules immunitaires capables de détruire cet agent infectieux de manière non spécifique. L'immunité adaptative prend ensuite le relais pour apporter une réponse spécifique contre le pathogène en présence. Cette immunité adaptative s'appuie sur des lymphocytes B qui produisent les anticorps spécifiques de ce pathogène (immunité humorale), ainsi que sur des lymphocytes T capables de reconnaître et de détruire les cellules infectées (immunité cellulaire). Après l'infection, ces cellules vont disparaître mais un groupe de lymphocytes B et T « mémoires » perdurent. En cas de nouvelle infection, ils seront immédiatement réactivés et permettront d'induire une réponse spécifique, rapide et efficace. Par exemple, les lymphocytes mémoires B et T CD4 sont spécifiques d'un virus et sont réactivés en cas de confrontation ultérieure avec ce même virus.

La plupart des vaccins nécessitent l'administration de plusieurs doses, à des semaines ou des mois d'intervalle. Une telle séquence est souvent nécessaire pour permettre la production d'anticorps à longue durée de vie et la formation de cellules mémoires. Ainsi, l'organisme est entraîné à combattre l'organisme à l'origine de la maladie, en développant une mémoire de l'agent pathogène afin de pouvoir le combattre rapidement en cas d'exposition future.

Par exemple, la vaccination contre l'hépatite B des adultes suit en Belgique un schéma vaccinal à 3 doses administrées aux mois 0, 1 et 6¹. La vaccination contre les infections à papillomavirus humains se fait en 2 doses chez les filles et garçons de 9 à 14 ans inclus, et en 3 doses chez les jeunes femmes et hommes de 15 à 26 ans inclus.

Dans le cadre de la vaccination contre la Covid-19, les essais cliniques randomisés ont conduit à autoriser rapidement la mise sur le marché de vaccins après l'obtention de résultats prometteurs en termes d'efficacité et de sécurité. Pour la plupart des vaccins, de tels résultats ont été obtenus après deux doses de vaccins et un suivi limité dans le temps. Les connaissances scientifiques continuent cependant d'évoluer grâce aux essais cliniques qui récoltent des données d'efficacité et de sécurité à plus long terme, ainsi qu'aux données d'efficacité provenant du suivi des campagnes de vaccination en présence de nouveaux variants (real world evidence). Ceci peut conduire à modifier les schémas vaccinaux proposés.

¹ Site vaccination-info.be/maladies-et-vaccins/



3. Quelle est l'efficacité de la primovaccination ? Quand parle-t-on de percée vaccinale ?

3.1. Efficacité vaccinale

Dans les essais randomisés à grande échelle, chacun des vaccins disponibles a réduit le risque d'infection (et le risque de transmission associé) par la souche originale du SARS-Cov2 (souche Wuhan) de plus de 50 %, ce qui était le critère minimum pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché. Les vaccins disponibles en Europe ont réduit de manière plus significative encore les formes graves de la maladie, d'hospitalisation et de décès. Des taux d'efficacité (*efficacy*) contre l'infection très élevés ont été rapportés dans les premiers mois qui ont suivi la primovaccination pour le vaccin Comirnaty (95 %) et Spikevax (94 %) et plus modestes pour J&J (66 %). Pour le vaccin Vaxzevria, l'efficacité est de 82,4 % lorsque les 2 doses du vaccin sont espacées de 12 semaines ou plus alors qu'elle est de 54,9 % avec un intervalle entre les 2 doses inférieur à 6 semaines.

L'efficacité clinique des vaccins diffère selon les études observationnelles et les résultats (*outcomes*) d'intérêt. Par exemple, les études qui distinguent **infections symptomatiques** versus **infections asymptomatiques** ont rapporté une efficacité vaccinale (*Vaccine Effectiveness, VE*) plus faible contre les infections asymptomatiques². Par exemple, en Israël, pour le vaccin Comirnaty, la VE a été estimée à 97 % (IC 95 % 96,7-97,2) pour une infection symptomatique et 91,5 % (IC 95 % 90,7-92,2) pour une infection asymptomatique³.

Afin de faciliter la comparaison de l'efficacité vaccinale des différents vaccins disponibles sur différents *outcomes* (infections, hospitalisations et décès) et différents variants (Alpha, Beta, Gamma, Delta), une revue systématique de la littérature est proposée et mise à jour par un consortium international⁴.

Les données belges collectées par Sciensano ont permis d'estimer l'efficacité vaccinale contre la **transmission** à 62 % (IC 95% 57-67) avec le vaccin Comirnaty et 52 % (IC 95 % 33-69) avec le vaccin Spikevax. Une primo-vaccination complète (2 doses) était nécessaire pour obtenir ce résultat. Ces résultats sont obtenus à une période où le variant alpha était prédominant⁵.

Des résultats similaires sont rapportés dans une étude menée aux Pays-Bas sur 113.582 cas index et 253.168 contacts entre le 01 février et le 27 mai 2021. Les valeurs d'efficacité vaccinale ont été estimées à 58 % pour Vaxzevria, 70 % pour Comirnaty, 88 % pour Spikevax et 77 % pour J&J. Pour tous les vaccins avec un schéma à deux doses, l'efficacité vaccinale ajustée après une dose était considérablement plus faible qu'après deux doses : 15 % pour Vaxzevria, 26 % pour Comirnaty et 51 % pour Spikevax⁶. Une mise à jour de l'analyse des données de dépistage des contacts aux Pays-Bas⁷ a également montré une VE plus faible à l'égard des contacts familiaux non vaccinés pendant l'ère Delta par rapport à l'ère Alpha. L'efficacité de la vaccination complète d'un cas index contre la transmission aux contacts familiaux non vaccinés était de 63 % (intervalle de confiance (IC) de 95 % : 46-75), contre 73 % à l'ère Alpha, et de 40 % (IC de 95 % : 20-54) pour les contacts familiaux entièrement vaccinés.

Des études similaires ont été menées au Royaume-Uni⁸. Elles concluent que la vaccination réduit le risque d'infection par le variant delta et accélère la clairance virale. Néanmoins, les personnes entièrement vaccinées présentant une infection de percée ont une charge virale maximale similaire à celle des cas non vaccinés et peuvent transmettre l'infection dans les foyers, y compris à des contacts entièrement vaccinés.

² Ledford H. Six months of COVID vaccines: what 1.7 billion doses have taught scientists. *Nature*. 2021 Jun 4;594(7862):164–7.

³ Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, et al. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet [Internet]*. 2021;397(10287):1819–29

⁴ International Vaccine Access Center, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health and World Health Organization. Forest plots (https://view-hub.org/sites/default/files/2021-11/COVID19%20VE%20Studies_Forest%20Plots_0.pdf) et tableaux récapitulatifs (https://view-hub.org/sites/default/files/2021-11/COVID19%20Vaccine%20Effectiveness%20Transmission%20Impact%20Studies%20-%20Summary%20Tables_20211118_0.pdf).

⁵ Braeye T et al. Vaccine effectiveness against infection and onwards transmission of COVID-19: Analysis of Belgian contact tracing data, January-June 2021. *Vaccine*. 2021 Sep 15;39(39):5456-5460. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.060. Epub 2021 Aug 19.

⁶ de Gier Brechje, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 transmission and infections among household and other close contacts of confirmed cases, the Netherlands, February to May 2021. *Euro Surveill*. 2021;26(31):pii=2100640. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100640>

⁷ <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.44.2100977?crawler=true> (période Août-Septembre)

⁸ [https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762\(21\)00238-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanepi/article/PIIS2666-7762(21)00238-6/fulltext) ;
[https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(21\)00648-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(21)00648-4/fulltext)

3.2. Diminution progressive de l'efficacité vaccinale et percées vaccinales

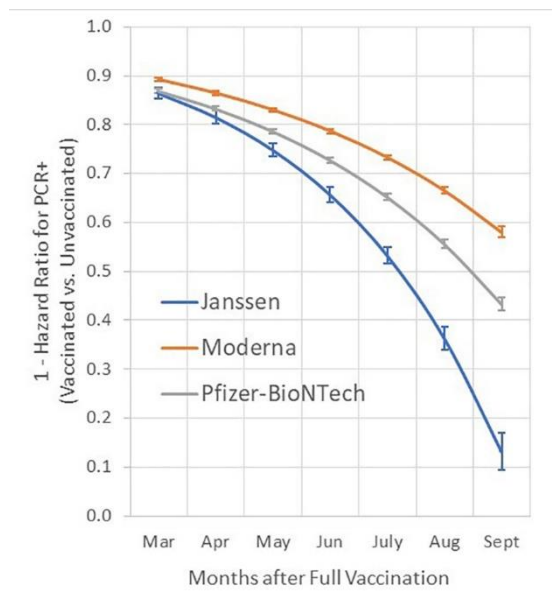
Une infection qui survient après une primovaccination contre la Covid-19 (au moins 1 à 4 semaines après une primovaccination complète) est appelée « percée vaccinale » (*breakthrough infection*), mais cette définition varie d'une étude à l'autre, ce qui rend les comparaisons difficiles.

Différents éléments peuvent affecter l'efficacité de la vaccination :

1. **Au niveau de la vaccination** : les vaccins utilisés, la voie d'administration, la dose, le processus de conservation, le calendrier d'administration et le temps écoulé depuis la vaccination (le déclin de la protection au fil du temps est appelé « *waning* » en anglais).
2. **Au niveau de l'individu** : le système immunitaire, l'âge et le sexe, une infection antérieure au SARS-CoV2 causée par un variant spécifique, les maladies ou traitements qui affaiblissent le système immunitaire.
3. **Au niveau du virus** : le variant spécifique et la quantité de virus à laquelle la personne est exposée.

Une étude récente publiée dans la revue Science par Cohn et al. (2021)⁹ rapporte le **déclin de l'efficacité** des vaccins contre le risque d'infection et de décès par type de vaccin chez 780.225 sujets au sein de la Veterans Health Administration, qui couvre 2,7 % de la population américaine. De février à octobre 2021, l'efficacité vaccinale contre l'infection a baissé de 87,9 % à 48,1 %, et la baisse a été la plus importante pour le vaccin J&J (VE 13,1 %) – voir Figure 1. Bien que la percée vaccinale ait augmenté le risque de décès, la vaccination est restée efficace contre le décès chez les personnes qui ont été infectées au cours de la flambée du variant Delta. Ainsi, de juillet à octobre 2021, l'efficacité vaccinale contre le risque de décès pour les <65 ans était de 73,0 % pour J&J, 81,5 % pour Spikevax et 84,3 % pour Comirnaty ; pour l'âge ≥65 ans elle était de 52,2 % pour J&J, 75,5 % pour Spikevax et 70,1 % pour Comirnaty. Les résultats soutiennent les efforts continus pour augmenter la primovaccination, les campagnes de rappel et l'adoption de mesures complémentaires de protection contre l'infection.

Figure 1 - Efficacité du vaccin en fonction du temps contre l'infection par le SARS-CoV-2, estimée à partir de modèles de risques proportionnels de Cox, ajustés en fonction de l'âge, de la race, de l'origine ethnique, du sexe et du score de comorbidité.



Note. L'efficacité du vaccin est présentée sous forme de (1 - rapport de risque × 100) et d'intervalles de confiance à 95 %.

En Belgique une étude similaire a été conduite par Sciensano. Entre avril et juillet 2021, le risque d'infection (symptomatique et asymptomatique confondu) était réduit de 80 à 90 % chez les personnes entièrement vaccinées par rapport aux personnes non vaccinées, indépendamment de leur âge. Depuis juillet 2021, chez les 65 et plus, une diminution progressive de la protection conférée par les vaccins est observée, reflétant l'arrivée du variant Delta, la recrudescence actuelle de la circulation du virus et une potentielle diminution de l'immunité

⁹ Cohn et al. SARS-CoV-2 vaccine protection and deaths among US veterans during 2021. Science. 04 Nov 2021. DOI: 10.1126/science.abm0620



dans ce groupe vacciné au début de la campagne de vaccination. Pour la période de 18 au 31 octobre 2021, la réduction du risque d'infection n'était plus que de l'ordre de 13 %, et on comptait 457 cas pour 100.000 personnes entièrement immunisées contre 523 cas pour 100.000 personnes non vaccinées. Chez les 18 à 64 ans, une diminution de la protection conférée par les vaccins contre l'infection est également détectée, mais depuis octobre 2021 seulement (groupe vacciné plus tard). Pour la période du 18 au 31 octobre 2021, la réduction du risque d'infection chez les personnes âgées de 18 à 64 ans entièrement immunisées était de 52 %, et on comptait 636 cas de COVID-19 pour 100.000 personnes entièrement immunisées contre 1336 cas pour 100.000 personnes non vaccinées¹⁰.

4. Utilité de la généralisation de la dose de rappel à la population générale

4.1. Données scientifiques belges et internationales

La vaccination réduit le risque de décéder à l'hôpital à cause du COVID-19 de 7,8 fois chez les patients entièrement immunisés de 18 ans et plus par rapport aux individus non vaccinés. Dans les groupes de 65 à 84 ans et de 85 ans et plus respectivement, le risque de décès dû au COVID-19 est 12,2 et 7,3 fois plus faible chez les personnes entièrement immunisées par rapport aux individus non vaccinés⁶.

Sciensano estime que près de 30.000 hospitalisations ont été évitées grâce à la vaccination depuis le début de la campagne en janvier 2021. Pour la deuxième quinzaine d'octobre 2021, le risque d'hospitalisation est réduit de 88 % chez les patients âgés de 18 à 64 ans entièrement immunisés, et de 63 % chez les patients de 65 ans et plus entièrement immunisés. La protection vaccinale contre les manifestations graves de la maladie reste donc élevée, mais diminue légèrement depuis octobre 2021, spécifiquement chez les personnes de plus de 65 ans⁶.

Ce constat confirme l'intérêt d'administrer une dose de rappel en priorité aux personnes âgées et immunodéficientes afin de renforcer leur protection immunitaire à une période où la circulation du virus augmente très rapidement et où les indicateurs clés de l'épidémie s'affolent (occupation des lits hospitaliers et décès en hausse).

Sur une période d'observation comprise entre mai et octobre 2021, la primo-vaccination complète des personnes âgées de moins de 65 ans ne montre pas encore de signe d'affaiblissement comparable à celui observé chez la population plus âgée contre les infections sévères⁶. Rien ne permet toutefois de prédire que le schéma vaccinal initial permettra de maintenir un niveau de protection suffisant dans les semaines/mois à venir, en particulier dans un contexte de résurgence de l'épidémie au niveau national.

En Israël, les autorités ont approuvé le 30 juillet 2021 l'administration d'une 3e dose pour les personnes de 60 ans et plus qui avaient reçu leur 2e dose de vaccin Comirnaty au moins 5 mois plus tôt. Ensuite, elles ont graduellement invité les autres tranches d'âge à recevoir cette dose de rappel (booster) jusqu'à inclure les personnes à partir de 12 ans, à la fin du mois d'août. Barda et al. (2021)¹¹ ont publié une étude estimant l'efficacité d'une troisième dose du vaccin Comirnaty contre les conséquences graves de l'infection, après ajustement pour divers facteurs de confusion possibles, notamment les comorbidités et les facteurs comportementaux. Le groupe 'booster' a été comparé à un groupe ayant reçu une primovaccination complète 5 mois plus tôt, sans dose de rappel. Leurs résultats sont éloquentes :

- dans le groupe qui n'avait pas reçu le booster, le risque d'être hospitalisé était de 220 personnes sur 100.000, alors qu'avec une 3e dose, ce risque chutait à 14 sur 100.000.
- dans le groupe qui n'avait pas reçu le booster, le risque de décéder était de 31 personnes sur 100.000, alors qu'avec une 3e dose, ce risque chutait à 7 sur 100.000.

En d'autres mots, par rapport à deux doses du vaccin administrées il y a au moins 5 mois, l'administration d'une troisième dose a une efficacité de 93 % dans la prévention de l'admission à l'hôpital liée au COVID-19, de 92 %

¹⁰ Catteau L., van Loenhout J., Stouten V., Billuart M., Hubin P., Haarhuis F., Wyndham Thomas C. Couverture vaccinale et impact épidémiologique de la campagne de vaccination COVID-19 en Belgique. Données jusqu'au 31 octobre 2021 inclus. Bruxelles, Belgique: Sciensano ; 2021. Numéro de dépôt légal : D/2021/14.440/79

¹¹ Barda et al. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. The Lancet, 29 October 2021, DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02249-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2)



dans la prévention de la maladie grave et de 81 % dans la prévention du décès lié au COVID-19. **L'efficacité de la troisième dose de vaccin contre l'admission à l'hôpital et la maladie grave a été estimée similaire entre les individus âgés de 40 à 69 ans et celles âgées d'au moins 70 ans.** Chez les personnes âgées de 16 à 39 ans, le taux de ces conséquences graves était trop faible pour permettre une estimation significative de l'efficacité du vaccin de rappel. L'efficacité était également similaire entre groupes définis par le nombre de comorbidités. Les conclusions de données observationnelles potentiellement biaisées n'ont pas été interprétées par tous les scientifiques de la même manière (voir <https://www.nature.com/articles/d41586-021-02516-4>). Les CDC formulèrent également d'autres conclusions. Finalement, la grande inconnue du moment réside dans la durée de protection conférée par le booster.

4.2. Implications des résultats de cette étude

Depuis octobre 2021, de nombreux pays connaissent une résurgence des infections par le SARS-CoV-2 malgré le succès des campagnes de vaccination. Cette situation serait due à la plus grande infectiosité du variant Delta et à la diminution de l'immunité après une vaccination antérieure au cours du temps. L'étude israélienne de Barda et al. suggère qu'une troisième dose de vaccin est efficace pour réduire les conséquences graves liées au COVID-19 chez les patients qui ont reçu deux doses de vaccin il y a au moins 5 mois. Face à la résurgence actuelle, plusieurs pays prévoient d'administrer une dose de rappel du vaccin à ARNm.

Au Royaume-Uni, après avoir conseillé la vaccination de rappel pour tous les adultes âgés de 50 ans et plus, ainsi que pour les personnes faisant partie d'un groupe à risque COVID-19, le JCVI conseille de proposer à tous les adultes âgés de 40 à 49 ans une vaccination de rappel avec un vaccin ARNm COVID-19, 6 mois après leur deuxième dose, quels que soient les vaccins administrés pour la première et la deuxième dose (15/11/2021). Les considérations futures incluent la nécessité d'une vaccination de rappel (troisième dose) pour les personnes âgées de 18 à 39 ans qui ne font pas partie d'un groupe à risque, et si une vaccination de rappel supplémentaire (quatrième dose) pour les groupes d'adultes plus vulnérables peut être nécessaire.

Les effets secondaires graves sont très rares après une primo-vaccination ; ils diffèrent selon qu'il s'agit de vaccins à vecteur viral (notamment les thromboses avec thrombocytopenie) ou de vaccins à ARNm (notamment les myocardites/péricardites). Les données disponibles montrent que l'administration d'une dose de rappel d'ARNm après la vaccination de base n'entraîne pas de différence significative dans les effets secondaires (études réalisées dans des groupes à risque)¹².

L'information validée par l'EMA sur la dose de rappel concernant les vaccins Comirnaty et Spikevax, disponible dans le résumé des caractéristiques du produit, est rapportée en annexe de ce document et sur le site web de l'EMA. L'EMA se penche aussi sur la formulation de recommandations supportant l'administration d'un booster dans le cadre d'un schéma hétérologue.

5. Opérationnalisation de l'administration de la dose de rappel en Belgique

5.1. Dose de rappel aux groupes prioritaires

Au 18 novembre 2021, 937K personnes ont déjà reçu une 3^{ème} dose de vaccin (soit **plus de 10 % des personnes entièrement vaccinées**). Conformément à l'ordre de priorité établi sur l'avis du Conseil Supérieur de la santé, il s'agit principalement des personnes immunodéprimées, des résidents des MRS et des personnes âgées de plus de 65 ans.

La quasi-totalité des personnes **immunodéprimées** éligibles à la vaccination (primovaccinées et après un intervalle de 4 à 6 mois après la deuxième dose, respectivement pour une primovaccination avec un vaccin à adénovirus ou à ARNm) ont été invitées. Près de 80 % d'entre elles ont effectivement reçu leur 3^{ème} dose (avec de fortes disparités régionales, allant de 86,7 % en Flandre à 50,8 % à Bruxelles).

¹² Jaspers et al. Rapid Review Of The Evidence On A Covid-19 Booster Dose After A Primary Vaccination Schedule. KCE report. 17/08/2021 ; accessible sur https://kce.fgov.be/sites/default/files/atoms/files/Third%20Covid-19%20vaccination_Report_FRENCH.pdf



La phase de vaccination 3^{ème} doses au sein des **MRS** touche à sa fin. L'ensemble des résidents éligibles à la 3^{ème} dose ont désormais eu l'occasion de s'inscrire à la vaccination au sein de leur établissement de résidence. L'ensemble des personnes âgées de **85+** vivant en-dehors d'une MRS ont d'ores et déjà été invitées.

Les autres personnes âgées de **65+** sont progressivement invitées, en fonction du délai écoulé depuis l'administration de la deuxième dose et sur base du principe de dégressivité d'âge. Dès la fin novembre et au mois de décembre, on devrait observer une augmentation substantielle du nombre de personnes vaccinées au sein de ce groupe. **Pas moins de 1,8M d'invitations ont déjà été envoyées** et les plages de rendez-vous dans les centres de vaccination se remplissent rapidement. **Plus de 400K rendez-vous sont ainsi prévus** dans les jours qui viennent, ce qui illustre un taux de réponse encourageant de la population, même si celle-ci tarde parfois à donner suite à l'invitation. Pour cette raison, un nouvel appel est lancé.

Les **hôpitaux** ont commencé à vacciner leur personnel soignant en leur sein et les invitations pour la 3^{ème} dose des **professionnels de soin de santé de première ligne** en centre de vaccination sont en cours d'acheminement. Les invitations pour la **population âgée de moins de 65 ans ayant reçu un vaccin J&J** (~360K personnes) commenceront à être envoyées dans le courant de la semaine prochaine (en fonction du planning propre à chaque entité fédérée).

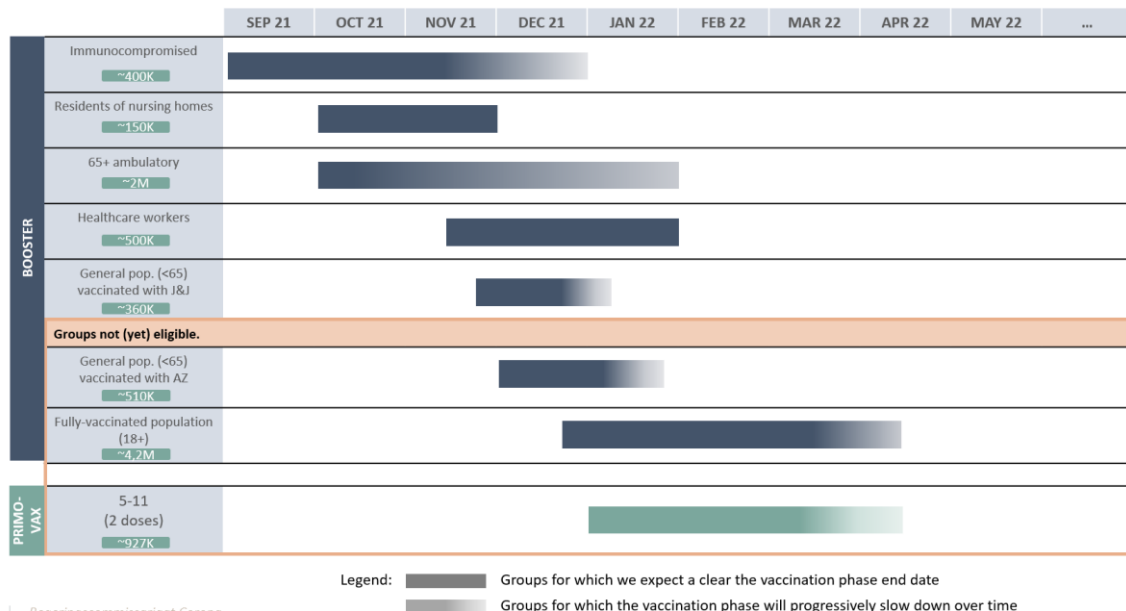
5.2. Elargissement de la dose de rappel à la population générale

Si la décision d'offrir une dose de rappel à la population générale de moins de 65 ans était prise, le volume considéré concernerait 5,3 millions de citoyens ayant déjà reçu une primo-vaccination complète. Ce groupe comprend 510.000 personnes vaccinées avec Vaxzevria, pour lequel un intervalle de 4 mois entre la 2^e et la 3^e dose est recommandé (à l'instar du schéma proposé pour les immunodéprimés). Ceux-ci pourraient être invités dès le début du mois de décembre.

Les 4,2 millions de citoyens primovaccinés avec un vaccin à ARNm pourraient quant à eux être invités dès la mi-décembre selon une séquence guidée 1) par l'intervalle de 6 mois entre la 2^e et la 3^e vaccination et 2) par âge dégressif.

5.3. Estimation de la capacité des entités fédérées à combiner la primovaccination et la campagne de rappel

COVID-19 vaccination: potential planning 2021-2022 (start of the invitations)



Les centres de vaccination (ainsi que les autres lieux d'administration – Vaccibus, médecins généralistes (RW), pharmacies (BXL), antennes locales (RW/BXL), etc.) sont prêts à accueillir les citoyens. A l'heure actuelle, la **capacité de vaccination** à l'échelle nationale est d'environ **420K/vaccins/semaine**. Cette capacité permet



amplement d'absorber les groupes actuellement éligibles, de même que les premières et deuxièmes doses qui continuent chaque jour à être administrées (environ 25K premières doses/semaine et autant de deuxièmes).





A partir du mois de décembre, les **capacités** devraient encore être **renforcées** afin d'accueillir les nouvelles catégories de citoyens éligibles à la primo-vaccination et aux rappels. La capacité nationale passera alors à près de **500K/semaine** (50K à Bruxelles, au moins 300K en Flandre, 140K en Wallonie et 3,3K en Communauté germanophone).

D'ici à la fin de l'année, il reste approximativement 2,6M de personnes éligibles à vacciner en 3^{ème} dose (en considérant un taux d'adhésion à 100%) pour une capacité de vaccination théorique de 3,2M. Sur base de ces projections, **l'ensemble des groupes actuellement éligibles** (immunodéprimés, résidents des MRS, 65+ ambulatoires, professionnels des soins de santé et population générale <65 ans vaccinée avec J&J et avec AZ) **auront eu l'opportunité de fixer un RDV pour leur dose booster pour le début de l'année 2022** au plus tard.

La population générale <65 ans pourrait être invitée dès fin novembre/début décembre. Selon le rythme d'administration et la latence des citoyens à répondre à l'invitation, les 8,7 millions de citoyens primo-vaccinés jusqu'à novembre 2021 pourraient être invités endéans les 6 prochains mois. Toutefois, la majorité d'entre eux pourront recevoir une dose de rappel plus tôt (d'ici mars 2022).

Le comité des médicaments à usage humain de l'Agence européenne des médicaments a rendu un avis positif sur le **vaccin pédiatrique à ARN messager de Pfizer/BioNtech**, et recommande la mise sur le marché conditionnelle du vaccin. **La primovaccination des enfants** reste conditionnée par l'avis rendu par le Conseil Supérieur de la Santé et le Comité de Bioéthique. Les enfants de 5 à 11 ans représentent environ 927.000 personnes pour lesquelles un schéma initial à 2 doses serait proposé.

Summary of vaccination capacity – booster/extra dose

	Brussels	Flanders	Wallonia	Ostbelgien
Current capacities 	35K vax / week	300-380K / week	85-95K / week	2K / week
Vaccination actors 	5 vax centers, "antennes", 20 pharmacies, hospitals, vax busses, GP's, collectivities, etc.	83 vax centers, hospitals (own staff) and collectivities (own staff/residents)	22 vax centers (32 from 29/11), 10 "antennes" (14 from 29/11), hospitals (own staff) GP's (via 95 satellite pharmacies)	2 vax centers, hospitals (own staff)
Increased capacities foreseen 	Up to 50K vax/week from 1/12 onwards	On demand based on the needs (1 st increase of shifts/day or opening days/week; 2 nd additional vax lines; 3 rd opening of new vax centers – up to 95)	Up to 140K vax/week from 29/11 onwards (at least until end February) thanks to opening new centers and extension (working hours/days and lines of existing ones)	Up to 2,6K from week 22/11, up to 3,3K from week 29/11 and up to 6,7K from 1/1/22 (thanks to new lines until the end of the year and extended opening days (5 days/7) from 2022 onwards)
Status invitations SENT 	71,5K (of which 57K already received their booster/extra dose)	1,01M (of which 478K already received their booster/extra dose and 324K are scheduled)	700K (of which 299K already received their booster/extra dose and 77K are scheduled)	15,5K (of which 4,4K already received their booster/extra dose and 1,5K are scheduled)
TO BE SENT	20K of the 65+ J&J and HCW (from next week onwards)	9K of the immunocompromised 540K of the 65+ and J&J HCW are being invited	180K of the 65+ J&J Hospitals have started to vaccinate their staff on 3/11. Other HCW are being invited.	3K of the 65+ HCW (invitations will be sent from week 22/11 onwards). J&J
Based on the current projections from the federated entities, all current eligible groups (immunocompromised / residents nursing homes / 65+ ambulatory / HCW and J&J <65) should have had the opportunity to receive an extra/booster dose by beginning of January (except some local exceptions)				

6. Préconditions au succès de la campagne de rappel

Les vaccins Comirnaty (dose complète) et Spikevax (demi-dose) sont proposés pour les doses de rappel. Le Conseil Supérieur de la Santé recommande toutefois de restreindre l'utilisation du Spikevax aux personnes âgées de ≥30 ans, sur la base des résultats préliminaires montrant un risque accru de myocardite et de péricardite après le vaccin Spikevax chez les plus jeunes. Le volume de vaccins à ARNm disponibles (et le matériel de préparation et d'injection) est suffisant pour étendre dès à présent la campagne de rappel : 23 millions de seringues et



aiguilles et ~5,2M de doses de vaccins à ARNm sont en stock actuellement. Dès janvier 2022, de nouvelles livraisons sont attendues.

Pour assurer une vaccination rapide et efficace, il convient de confirmer politiquement l'extension (prévue) des centres de vaccination jusqu'en avril 2022 et de confirmer le financement nécessaire.

Une augmentation de la capacité de vaccination par des voies complémentaires nécessite des mesures spécifiques:

- Adaptation juridique accélérée de l'autorisation de prescription et de vaccination par les pharmaciens.
- Dose de rappel dans les grandes entreprises via les services de prévention : ceci exige un engagement des partenaires sociaux et de l'organisation faïtière CoPrev.
- Vaccination des 5-11 ans aussi possible via la vaccination scolaire.
- Réactivation du système Q-Vax (optimisation de la capacité).

La motivation pour la dose de rappel pourrait potentiellement être accrue en ajustant le CST à 2G et en annonçant l'ajustement du critère à 3 doses (ou à 2 doses pour le vaccin Janssen) 2 semaines après la fin de la campagne. Toutefois, cette décision s'inscrit dans le cadre d'une analyse distincte préparée par le commissariat.

Enfin, une campagne de communication spécifique relative aux rappels et à la vaccination pédiatrique, en collaboration avec les entités fédérées, est indispensable.



ANNEXE

Information validée par l'EMA sur la dose de rappel concernant les vaccins Comirnaty et Spikevax dans le résumé des caractéristiques du produit

- **SPIKEVAX Extrait du RCP booster dose**

4.2 Posologie et mode d'administration

Doses de rappel Individus de 18 ans et plus

Une dose de rappel (0,25 ml, contenant 50 microgrammes d'ARNm, soit une demi-dose par rapport aux doses administrées lors de la primo-vaccination) de Spikevax peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez des individus de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Spikevax et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur la base des données disponibles d'efficacité du vaccin, en tenant compte des données limitées sur la sécurité.

L'interchangeabilité de Spikevax avec d'autres vaccins contre la COVID-19 afin de compléter le schéma de primo-vaccination ou pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) n'a pas été établie. Les individus ayant reçu une dose de Spikevax (0,5 ml, 100 microgrammes) doivent recevoir une seconde dose de Spikevax (0,5 ml, 100 microgrammes) pour compléter le schéma de primovaccination.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Participants de 18 ans et plus (dose de rappel)

La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée avec des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primo-vaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 167 de ces participants ont reçu une dose de rappel unique (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose de la primo-vaccination. Les effets indésirables apparus pour la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) sont similaires à ceux observés après la deuxième dose de la primo-vaccination.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Immunogénicité chez les participants de 18 ans et plus – après la dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) La sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Spikevax sont en cours d'évaluation dans une étude de phase 2, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, de confirmation de dose, menée chez des participants de 18 ans et plus (NCT04405076). Dans cette étude, 198 participants ont reçu deux doses (0,5 ml, 100 microgrammes à 1 mois d'intervalle) du schéma de primo-vaccination Spikevax. Dans une phase en ouvert de cette étude, 149 de ces participants (population per protocole) ont reçu une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) au moins 6 mois après avoir reçu la deuxième dose du schéma de primovaccination. Il a été montré qu'une seule dose de rappel (0,25 ml, 50 microgrammes) résultait en une augmentation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants (GMFR [geometric mean fold rise]) d'un facteur 12,99 (IC à 95% : 11,04, 15,29) entre avant la dose de rappel et 28 jours après la dose de



rappel. La GMFR des titres d'anticorps neutralisants était d'un facteur 1,53 (IC à 95% : 1,32, 1,77) en comparant la réponse 28 jours après la deuxième dose (primo-vaccination) et 28 jours après la dose de rappel.

- **Comirnaty extrait du RCP**

4.2 Posologie et mode d'administration

Une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty peut être administrée par voie intramusculaire au moins 6 mois après la deuxième dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus. La décision quant au délai d'administration d'une troisième dose de Comirnaty et aux personnes concernées par cette troisième dose devra être prise sur la base des données disponibles d'efficacité du vaccin, en tenant compte des données de sécurité limitées.

L'interchangeabilité de Comirnaty avec les vaccins contre la COVID-19 des autres fabricants afin de compléter le schéma de primo-vaccination ou pour la dose de rappel (troisième dose) n'a pas été établie. Les personnes ayant reçu une dose de Comirnaty doivent recevoir une seconde dose de Comirnaty afin que le schéma de primo-vaccination soit complet et lors de l'administration de toute dose supplémentaire. Les doses de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion à diluer pour solution injectable et de Comirnaty 30 microgrammes/dose dispersion injectable sont considérées comme interchangeables.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

Un sous-groupe des participants de l'étude 2 de phase 2/3, constitué de 306 adultes âgés de 18 à 55 ans ayant reçu les 2 doses du schéma de primo-vaccination par Comirnaty, a reçu une dose de rappel (troisième dose) de Comirnaty 6 mois environ (intervalle : 4,8 à 8,0 mois) après la deuxième dose. Les effets indésirables les plus fréquents, chez les participants âgés de 18 à 55 ans, étaient une douleur au site d'injection (> 80 %), une fatigue (> 60 %), des céphalées (> 40 %), des myalgies (> 30 %), des frissons et des arthralgies (> 20 %).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

Immunogénicité chez les participants âgés de 18 ans et plus – après la dose de rappel (troisième dose)

L'efficacité d'une dose de rappel de Comirnaty a été évaluée sur la base des titres d'anticorps neutralisants à 50 % (NT50) contre le SARS-CoV-2 (USA_WA1/2020). Dans l'étude 2, les analyses des NT50 1 mois après la dose de rappel comparés aux NT50 mesurés 1 mois après le schéma de primo-vaccination, chez les personnes âgées de 18 à 55 ans qui n'avaient aucune preuve sérologique ou virologique d'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 jusqu'à 1 mois après la dose de rappel, ont montré une non-infériorité aussi bien pour le ratio des moyennes géométriques des titres (RMG) que pour la différence entre les taux de réponse sérologique. La réponse sérologique était établie chez un participant sur la base de l'obtention d'une augmentation d'un facteur ≥ 4 du NT50 par rapport à l'inclusion (avant la primo-vaccination).