

→ **Traduction et vulgarisation de l'essai clinique démontrant l'efficacité du vaccin Pfizer, publié dans The New England Journal of Medicine**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenck, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, M.D., Özlem Türeci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Ünal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*



Introduction

- New England Journal of Medicine (Meilleur journal de médecine au monde IF : 75)**
- Publié le 16 décembre 2020.**

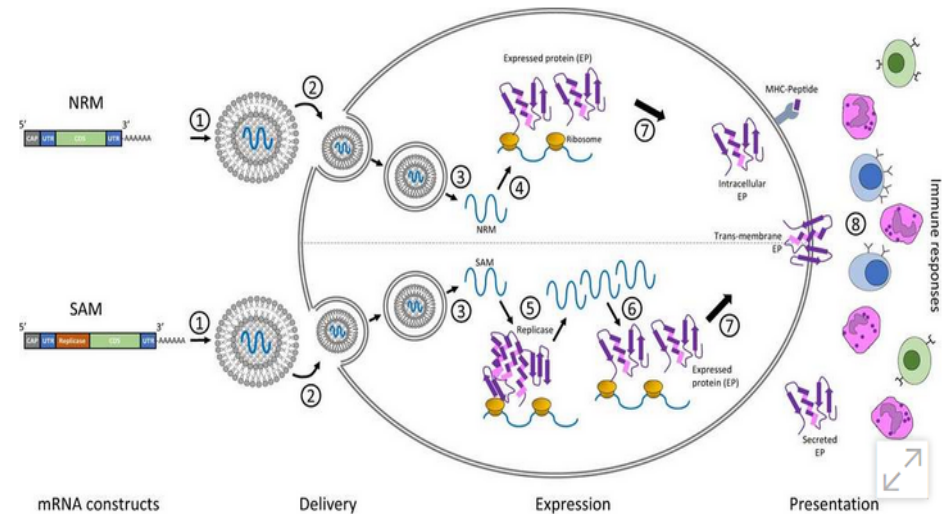
Vaccin BNT162b2

Vaccin a ARNm codant pour la protéine « Spike ».

Internalisation au sein de la cellule
Traduction en protéine au sein du cytoplasme.

Présentation des antigènes via leur CMH aux cellules immunitaires
+excrétion au sein de la circulation sanguine.

SAM = self amplifying messenger : ajout d'une réplicase → boost la production d'antigène



Le devenir des deux types de construction possibles dans un vaccin ARN. NRM (non-replicating messenger) et SAM (self-amplifying messenger), ils sont tous les deux traduits dans le cytoplasme cellulaire. Les antigènes ainsi produits sont présentés aux cellules du système immunitaire via le CMH. Les antigènes sont aussi sécrétés par les cellules et sont transportés par la circulation sanguine. © Nicholas A. C. Jackson et al. NPJ Vaccine



Vaccin BNT162b2

→ 2 types de réactions immunitaires :

- Réponse adaptative cellulaire (lymphocyte T CD4 et CD8) et humorale (activation des lymphocytes B et production d'anticorps) après présentation de l'antigène par le cellule infectée via son Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH)
- Réponse innée : C.dentritique/monocyte/Lymphocyte B : récepteur TLR7
→Reconnaissance intra-cellulaire non spécifique des ARNm simple brin pathogène → production antiTNF alpha + interleuckine → activation de Lymphocyte T

→ Absence d'adjuvants nécessaires pour amplifier la réponse immunitaire

→ Poids ARNm = 10 x Poids antigène = problème majeur

Stabilisation dans des nano-particules lipidiques et par des polymères cationiques (l'ARN étant chargée négativement) pour les protéger des ribonucléases tissulaires et sanguines



Matériel et méthode

Étude contrôlée, randomisée et simple aveugle, multinationale

Critères d'inclusion :

- > 16 ans
- Bonne santé ou maladies chroniques stables
- Inclusion autorisée des patients VIH, Hépatite B, Hépatite C.

Critères d'exclusion :

- Histoire médicale d'infection à SARS COV2
- Traitement par immunosuppresseurs
- Patients immunodéprimés

Randomisation 1:1 :

- 2 doses de 30µg de BNT162b2 (= 0.3 ml/dose) à 21j d'intervalle
- Vs 2 doses de solution saline à 21j d'intervalle



Matériel et méthode

Sécurité :

- Réaction locale ou systémique, ou utilisation d'antipyrétiques ou d'antidouleurs dans un délais de 7 jours après chaque dose délivrée
→Création d'une cohorte devant répertorier chaque jour leurs symptômes sur un journal électronique dédié
- Événements indésirables de tout type jusqu'à 1 mois après la seconde dose
- Évènements indésirables significatifs jusqu'à 6 mois après la seconde dose

Efficacité :

- Survenue d'une infection à COVID 19 dans un délais supérieur à 7 j après la 2ème dose vaccinale : c'est à dire au moins un symptôme (fièvre / toux / difficulté respiratoire / douleur musculaire / fatigue / perte d'odorat / diarrhée / vomissement) associé à une preuve virologique.
- Survenue d'une infection sévère à COVID19, définie par des signes cliniques de gravité, insuffisance respiratoire, rénale, neurologique ou hépatique aigue, état de choc, admission en réanimation ou décès.



Diagramme de flux

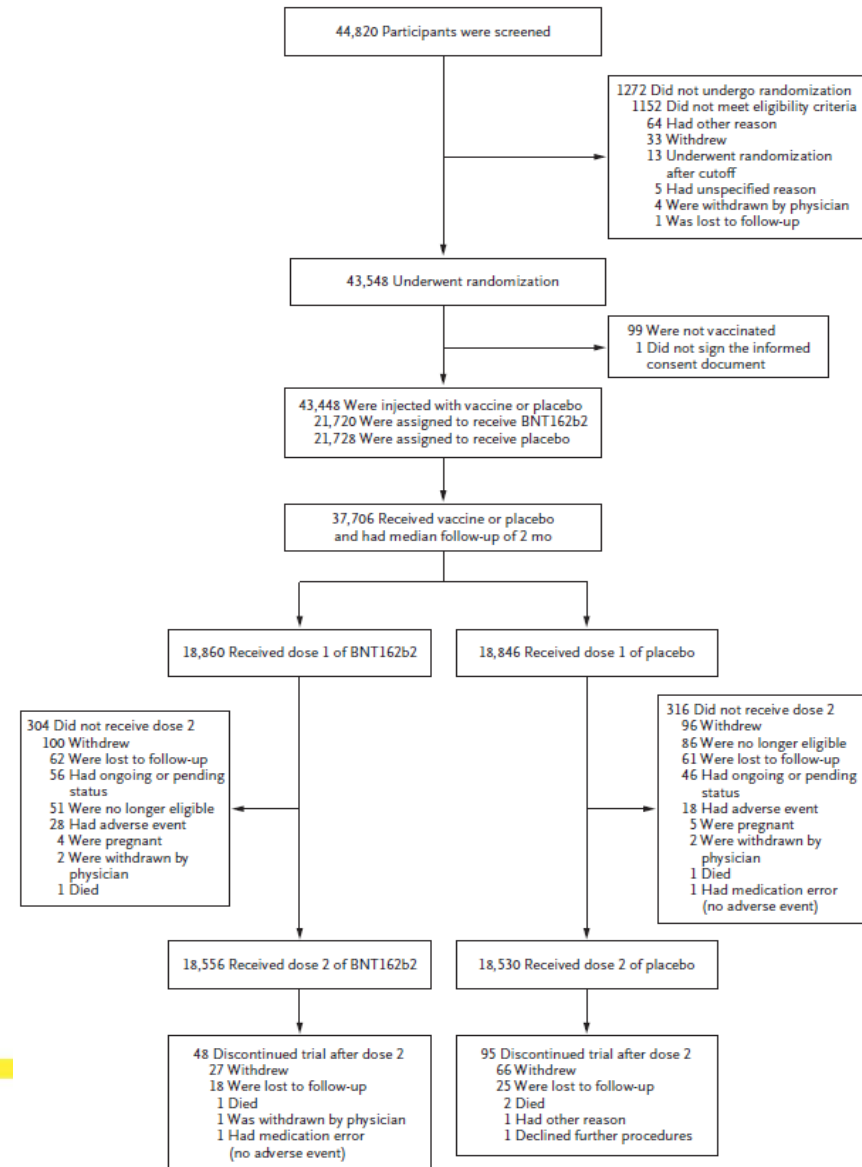
43.548 patients randomisés

37.706 patients ont reçu au moins 1 dose

Au total :

18.556 ont reçu 2 doses de Vaccin

18.530 ont reçu 2 doses de placebo



Résultats

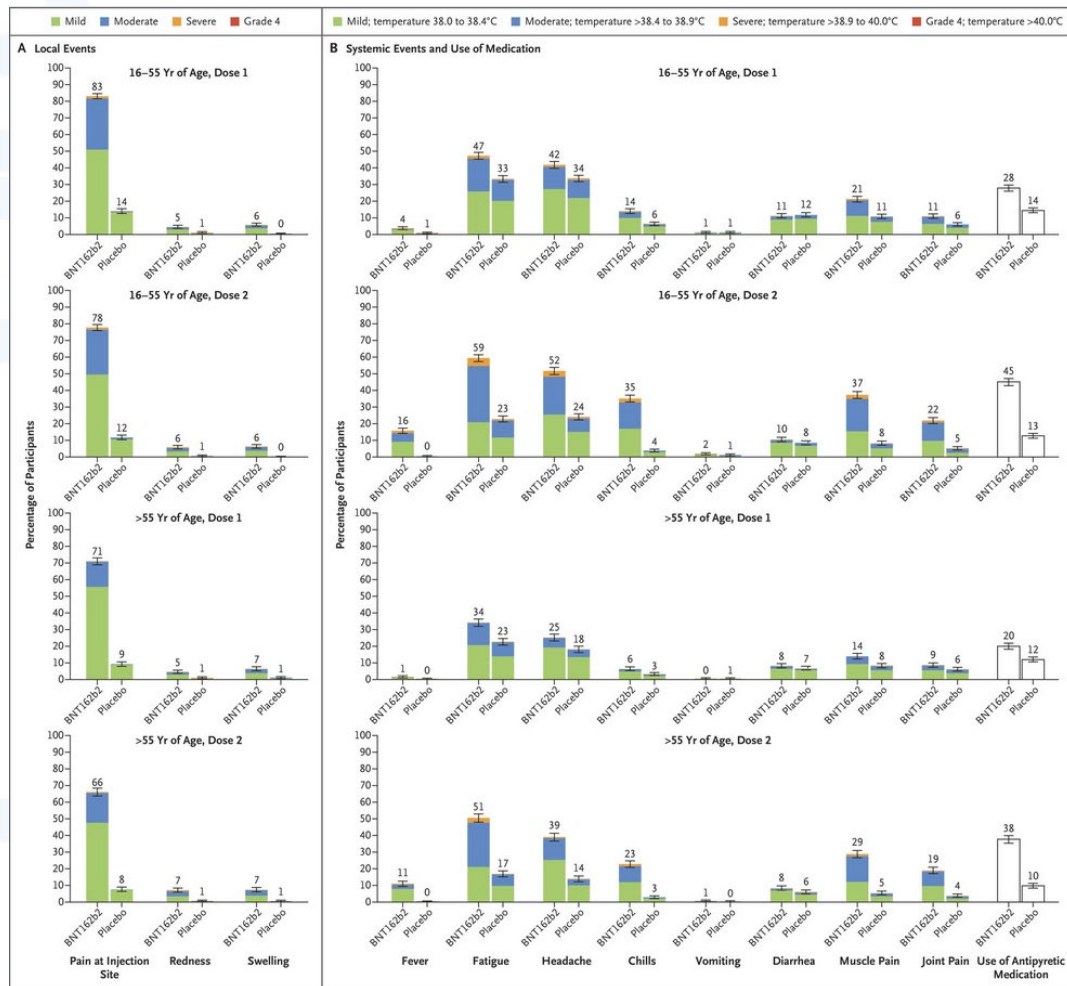
Table 1. Demographic Characteristics of the Participants in the Main Safety Population.*

Characteristic	BNT162b2 (N=18,860)	Placebo (N=18,846)	Total (N=37,706)
Sex — no. (%)			
Male	9,639 (51.1)	9,436 (50.1)	19,075 (50.6)
Female	9,221 (48.9)	9,410 (49.9)	18,631 (49.4)
Race or ethnic group — no. (%)†			
White	15,636 (82.9)	15,630 (82.9)	31,266 (82.9)
Black or African American	1,729 (9.2)	1,763 (9.4)	3,492 (9.3)
Asian	801 (4.2)	807 (4.3)	1,608 (4.3)
Native American or Alaska Native	102 (0.5)	99 (0.5)	201 (0.5)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	50 (0.3)	26 (0.1)	76 (0.2)
Multiracial	449 (2.4)	406 (2.2)	855 (2.3)
Not reported	93 (0.5)	115 (0.6)	208 (0.6)
Hispanic or Latinx	5,266 (27.9)	5,277 (28.0)	10,543 (28.0)
Country — no. (%)			
Argentina	2,883 (15.3)	2,881 (15.3)	5,764 (15.3)
Brazil	1,145 (6.1)	1,139 (6.0)	2,284 (6.1)
South Africa	372 (2.0)	372 (2.0)	744 (2.0)
United States	14,460 (76.7)	14,454 (76.7)	28,914 (76.7)
Age group — no. (%)			
16–55 yr	10,889 (57.7)	10,896 (57.8)	21,785 (57.8)
>55 yr	7,971 (42.3)	7,950 (42.2)	15,921 (42.2)
Age at vaccination — yr			
Median	52.0	52.0	52.0
Range	16–89	16–91	16–91
Body-mass index‡			
≥30.0: obese	6,556 (34.8)	6,662 (35.3)	13,218 (35.1)

152 sites
différents

Age médian :
52 ans

Résultats - Sécurité





Résultats - Sécurité

Cohorte de suivi : 8183 patients

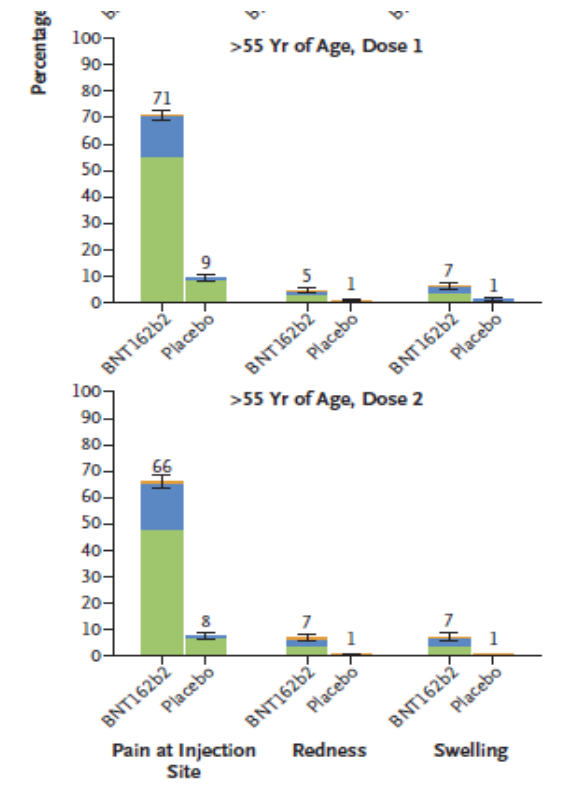
Évaluation des symptômes par l'intermédiaire d'un journal électronique dans les 7 jours après chaque dose.

Réactions locales

- **Douleur au point d'injection :**
 - ✓ Environ 70% vaccin vs 10% placebo
 - ✓ > dans le groupe « vaccin » et chez les patients < 55ans
 - ✓ <1% douleur sévère
- **Quasi absence de rougeurs ou de gonflements au point d'injection**

Aucune réaction locale de grade 4

Résolution des réactions sous 1 à 2j en moyenne

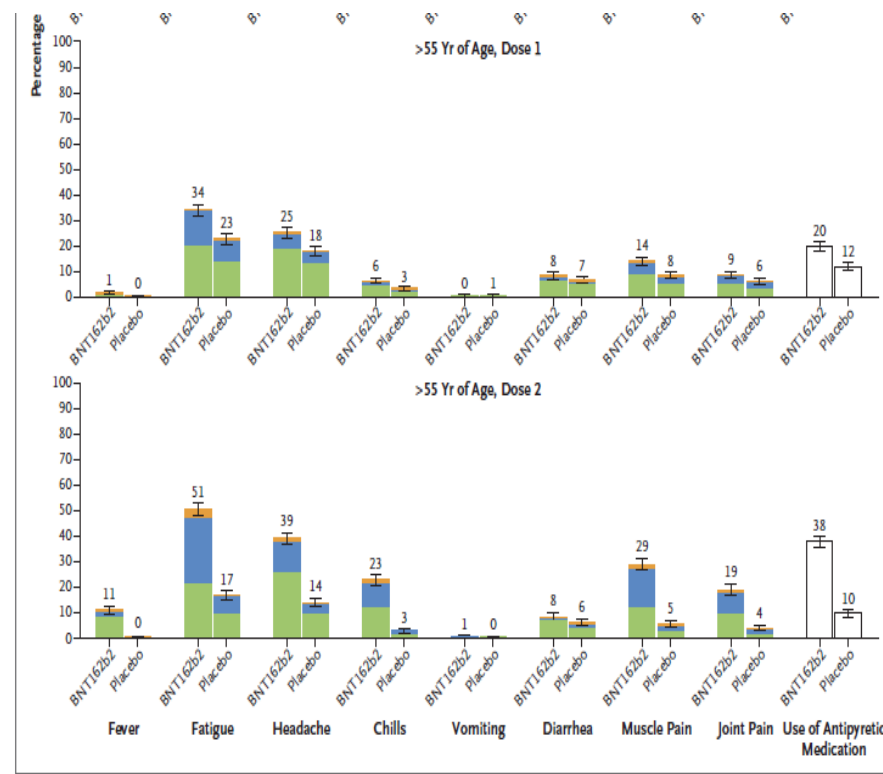




Résultats - Sécurité

Réactions systémiques :

- **Fatigue (51% vs 17%)**
- **Céphalées (39% vs 14%)**
- ✓ Réactions le plus souvent légères ou modérées, moins de 2% de grade sévère.
- ✓ Plus fréquemment rapportées chez les patients jeunes et plus fréquemment après la seconde dose





Résultats - Sécurité

Évènements indésirables :

Sur les 43.252 patients

- 27% du groupe « vaccin » vs 12% du groupe « placebo »
- Recouvrent en grande partie les réactions locales et systémiques des premiers jours
- Lymphadénopathie pour 0.3% (64 patients) vaccin vs <0.1% placebo (6 patients)
- 4 Événements Indésirables Graves (EIG) rapportés de manière directe au vaccin : une douleur de l'épaule importante, adénomégalies axillaires, fibrillation atriale paroxystique, paresthésie du membre inférieur gauche
- 2 décès dans le groupe vaccin : Artériosclérose et un arrêt cardiaque vs 4 décès dans le groupe placebo
- Suivi médian de 2 mois lors de la publication

Après consensus d'experts, aucun décès en lien avec le vaccin BTP162b2 ou le placebo n'est retenus

Suivi de la cohorte initiale prévu pour 2 ans après la dernière dose reçue

Résultats - Efficacité

Table 2. Vaccine Efficacy against Covid-19 at Least 7 days after the Second Dose.*|

Efficacy End Point	BNT162b2		Placebo		Vaccine Efficacy, % (95% Credible Interval)‡	Posterior Probability (Vaccine Efficacy >30%)§
	No. of Cases	Surveillance Time (n)†	No. of Cases	Surveillance Time (n)†		
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants without evidence of infection	8	(N=18,198) 2.214 (17,411)	162	(N=18,325) 2.222 (17,511)	95.0 (90.3–97.6)	>0.9999
Covid-19 occurrence at least 7 days after the second dose in participants with and those without evidence of infection	9	(N=19,965) 2.332 (18,559)	169	(N=20,172) 2.345 (18,708)	94.6 (89.9–97.3)	>0.9999

8 cas vs 162 = 95 % d'efficacité dans un délais > 7j après la seconde dose de vaccin.

Résultats - Efficacité

Table 3. Vaccine Efficacy Overall and by Subgroup in Participants without Evidence of Infection before 7 Days after Dose 2.

Efficacy End-Point Subgroup	BNT162b2 (N=18,198)		Placebo (N=18,325)		Vaccine Efficacy, % (95% CI) [†]
	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	No. of Cases	Surveillance Time (No. at Risk)*	
Overall	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0 (90.0–97.9)
Age group					
16 to 55 yr	5	1.234 (9,897)	114	1.239 (9,955)	95.6 (89.4–98.6)
>55 yr	3	0.980 (7,500)	48	0.983 (7,543)	93.7 (80.6–98.8)
≥65 yr	1	0.508 (3,848)	19	0.511 (3,880)	94.7 (66.7–99.9)
≥75 yr	0	0.102 (774)	5	0.106 (785)	100.0 (–13.1–100.0)
Sex					
Male	3	1.124 (8,875)	81	1.108 (8,762)	96.4 (88.9–99.3)
Female	5	1.090 (8,536)	81	1.114 (8,749)	93.7 (84.7–98.0)
Race or ethnic group [‡]					
White	7	1.889 (14,504)	146	1.903 (14,670)	95.2 (89.8–98.1)
Black or African American	0	0.165 (1,502)	7	0.164 (1,486)	100.0 (31.2–100.0)
All others	1	0.160 (1,405)	9	0.155 (1,355)	89.3 (22.6–99.8)
Hispanic or Latinx	3	0.605 (4,764)	53	0.600 (4,746)	94.4 (82.7–98.9)
Non-Hispanic, non-Latinx	5	1.596 (12,548)	109	1.608 (12,661)	95.4 (88.9–98.5)
Country					
Argentina	1	0.351 (2,545)	35	0.346 (2,521)	97.2 (83.3–99.9)
Brazil	1	0.119 (1,129)	8	0.117 (1,121)	87.7 (8.1–99.7)
United States	6	1.732 (13,359)	119	1.747 (13,506)	94.9 (88.6–98.2)

Résultats - Efficacité

- Entre la 1ère dose et la seconde dose : 39 cas dans le groupe vaccin vs 82 cas dans le groupe placebo : → Efficacité estimée à 52%
- Protection rapide du vaccin, avec une courbe s'infléchissant dès le 12ème jour

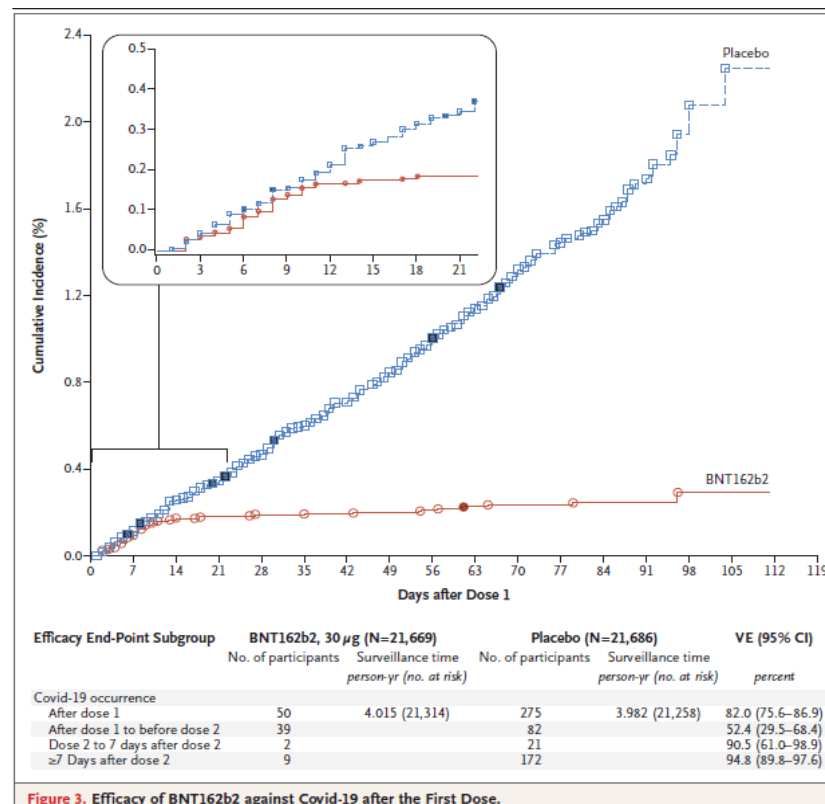


Figure 3. Efficacy of BNT162b2 against Covid-19 after the First Dose.



Discussion

- **2 doses de BNT162b2 à 21j d'intervalle est sans danger à court ou moyen terme et semble efficace contre une infection symptomatique à COVID 19**
- Étude non protocolée pour des analyses en sous-groupe mais tendance à une efficacité égale dans les différents sous groupes étudiés (âge / sexe / Ethnie / Indice de masse Corporelle (IMC) / comorbidité)
- L'incidence cumulative d'infection s'infléchit à partir du 12ème jour , soit 7 jours après la période d'incubation médian de 5j : suggère une efficacité précoce
- Efficacité après le 1ère dose estimée à 52% et après la 2ème dose à 95%
- Sur les 10 cas d'infections graves à COVID 19, 1 cas seulement dans le groupe vaccin : tendance à la protection des forme grave d'infection à COVID 19



Limitations de l'étude

- Avec 19000 patients par groupe et une médiane de suivi de 2 mois, l'étude avait plus de 83% de chance de détecter au moins un évènement indésirable si son incidence réelle était de 0.01%
- Le corolaire étant que des évènements indésirables dont la fréquence était $<0.01\%$ pourraient ne pas être mis en évidence
- Médiane de suivi globale de 2 mois : Faible connaissance des effets indésirables après ce délai. → **quid des effets à long terme ?**
- Suivi programmé des deux cohortes sur 2 ans → quid du groupe Placebo ? Est-il éthique de ne pas vacciner cette population pendant 2 ans ?
- Absence de données sur d'autres populations : enfants ? Femmes enceintes ? Immunodéprimées ?
- Persistance de l'immunoprotection ?
- Efficacité contre les formes asymptomatiques ? Formes sévères ?
- Conservation 5j en réfrigérateur maximum avant utilisation et nécessité de température -80°C pour le transport et le long terme



Conclusion

Au total : le vaccin BNT162b2 de la firme Pfizer/BioNtech a été conçu et testé en moins de 11 mois après la publication par le Chinese Center For Disease Control and Prévention du génome viral .

- **Il présente une efficacité estimée à 95% et une sécurité d'utilisation globalement acceptable.**
- **Mais de nombreuses questions importantes restent en suspend et nécessiteront des analyses complémentaires (cf limitations).**

Autorisation de mise sur le marché :

- Grande bretagne : le 08/12/2020
- Canada : le 09/12/2020
- FDA : le 11/12/2020
- Europe : le 21/12/2020
- Etc ...



Vaccin Moderna à venir

La phase 3 du vaccin de Moderna a été publiée le 30 décembre. Il s'agit du vaccin qui sera mis prochainement sur le marché. Celui-ci est également un vaccin à ARNm et montre des résultats globalement similaire en termes de sécurité et d'efficacité.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults

E.J. Anderson, N.G. Rouphael, A.T. Widge, L.A. Jackson, P.C. Roberts, M. Makhene, J.D. Chappell, M.R. Denison, L.J. Stevens, A.J. Pruijssers, A.B. McDermott, B. Flach, B.C. Lin, N.A. Doria-Rose, S. O'Dell, S.D. Schmidt, K.S. Corbett, P.A. Swanson II, M. Padilla, K.M. Neuzil, H. Bennett, B. Leav, M. Makowski, J. Albert, K. Cross, V.V. Edara, K. Floyd, M.S. Suthar, D.R. Martinez, R. Baric, W. Buchanan, C.J. Luke, V.K. Phadke, C.A. Rostad, J.E. Ledgerwood, B.S. Graham, and J.H. Beigel, for the mRNA-1273 Study Group*

RESEARCH SUMMARY

Efficacy and Safety of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine

L.R. Baden, et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2035389

CLINICAL PROBLEM

The Covid-19 pandemic continues and expands. Additional data regarding vaccines to prevent symptomatic severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection are needed. The mRNA-1273 vaccine is a lipid-encapsulated mRNA vaccine encoding the prefusion stabilized spike protein of SARS-CoV-2.

CLINICAL TRIAL

A randomized, double-blind trial to evaluate the efficacy and safety of mRNA-1273.

30,420 participants ≥ 18 years old were assigned to receive either the vaccine or placebo in two intramuscular injections 28 days apart. Participants were followed for safety and the development of laboratory-confirmed, symptomatic Covid-19 over a median of 2 months after the second dose.

RESULTS

Safety:

Vaccine recipients had higher rates of local reactions (e.g., pain, erythema, swelling) and systemic reactions (e.g., headache, fatigue, myalgia) than placebo recipients. Most reactions were mild to moderate and resolved over 1–3 days.

Efficacy:

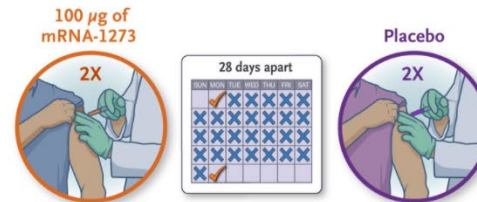
The incidence of Covid-19 was lower among vaccine recipients than among placebo recipients as early as 14 days after the first dose. Protection in the vaccine group persisted for the period of follow-up.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

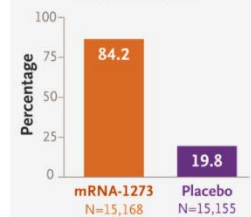
Further study is required to understand the following:

- Safety and efficacy over a longer period of time, in a larger population, and in pregnant women and children.
- Whether the vaccine protects against asymptomatic infection and transmission to unvaccinated persons.
- How to care for those who miss the second vaccine dose.

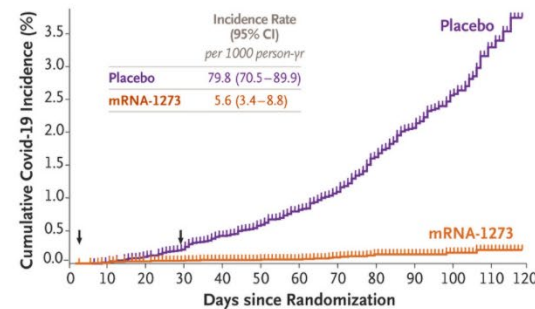
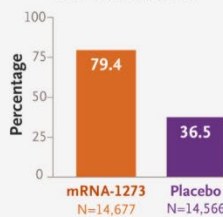
Links: Full article | NEJM Quick Take | Editorial



Injection-Site Adverse Events after First Dose



Systemic Adverse Events after Second Dose



	mRNA-1273 Vaccine N=14,550	Placebo N=14,598
Symptomatic Covid-19	11	185
Severe Covid-19	0	30

Vaccine efficacy of 94.1% (95% CI, 89.3–96.8%; $P < 0.001$)

CONCLUSIONS

Two doses of a SARS-CoV-2 mRNA-based vaccine were safe and provided 94% efficacy against symptomatic Covid-19 in persons 18 or older.