

**Klachkova, Anastasiya (CSC/SCC)**

---

**From:** Morse Jennifer (NHQ-AC)  
**Sent:** March 1, 2021 4:29 PM  
**To:** Wheatley Jennifer (NHQ-AC); Clement Chris (NHQ-AC); Boudreau Harold (NHQ-AC); Worthington Dr. James (NHQ-AC)  
**Subject:** FW: NOTICE: Web Posting of NACI Recommendations on the Use of COVID-19 Vaccine | Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19  
**Attachments:** NACI COVID-19 Stmt AstraZeneca update\_EN Final Mar 1.pdf; NACI COVID-19 Stmt AstraZeneca update\_FR Final Mar 1.pdf

For your information

**From:** Deschambault, Sylvie (PHAC/ASPC) <sylvie.deschambault@canada.ca> **On Behalf Of** cic / cci (PHAC/ASPC)  
**Sent:** March 1, 2021 4:26 PM  
**To:** Thom, Alan (PHAC/ASPC) <alan.thom@canada.ca>; Barcellos, Patricia (PHAC/ASPC) <patricia.barcellos@canada.ca>; Follett, Juanita (Ext.) <juanitafollett@gov.nl.ca>; cmdrummond@ihis.org; Lacaille, Carolyn (PHAC/ASPC) <carolyn.lacaille@canada.ca>; Inga.Hossack@gov.mb.ca; kari.bergstrom@gov.ab.ca; brenda.bastarache@gnb.ca; Caroline\_NewBerry@gov.nt.ca; Jim.Sinclair@bccdc.ca; Joanne.Rey@ontario.ca; Loretta.VanHaarlem@health.gov.sk.ca; Sarkesh Samar (NHQ-AC) <Samar.Sarkesh@CSC-SCC.GC.CA>; pat.guest@gnb.ca; Robert.Lerch@ontario.ca; AlisonTucker@gov.nl.ca; Anisa.Kazi@ontario.ca; Catherine.L.Stevens@novascotia.ca; celine.obrien@gov.ab.ca; Deidre\_Falck@gov.nt.ca; elaina.bolton@gov.ab.ca; esther.cummings@bccdc.ca; jessica.taylor@bccdc.ca; Joyce.Seto@bccdc.ca; LMathany@bccdc.ca; megan.jansen@gov.mb.ca; mpatterson@gov.nu.ca; ebentley@ihis.org; Suzann.Feggos@gnb.ca; Knight, Melanie (SAC/ISC) <melanie.knight@canada.ca>; O'Driscoll, <MirandaODriscoll@gov.nl.ca>; JBarrett-lves@GOV.NU.CA; annie.demers@msss.gouv.qc.ca; Tardivel, Cynthia (SAC/ISC) <cynthia.tardivel@canada.ca>; Daly, Kim (SAC/ISC) <kim.daly@canada.ca>; morag.granger@health.gov.sk.ca; mthomas@sigmasante.com; janice.jardine@gnb.ca; julie.nadeau3@forces.gc.ca; jpawa@gov.nu.ca; colleen.ryan@novascotia.ca; Michael.DiTommaso@ontario.ca; Helene.Grenier@forces.gc.ca; Reiter, Joan (SAC/ISC) <joan.reiter@canada.ca>; Lorissa.Jones@health.gov.sk.ca; Nancy.Macvicar@novascotia.ca; Marija.Pavkovic@gov.yk.ca; marisantha.thomas@cag.gouv.qc.ca; julie.charron@msss.gouv.qc.ca; Kimberly.dias@ontario.ca; jenelle\_hurley@gov.nt.ca; vswg / gtav (PHAC/ASPC) <phac.vswg-gtav.aspc@canada.ca>; anna\_bergen@gov.nt.ca; Sapatie Stokes, <sstokes@gov.nu.ca>; Nairne, Arika (HC/SC) <arika.nairne@canada.ca>; martine.lestage@msss.gouv.qc.ca; sarah\_bembridge@gov.nt.ca; sylvain.paquette@forces.gc.ca; Fortin, Nathalie (HC/SC) <nathalie.fortin@canada.ca>; edith\_lee@gov.nt.ca; Sagan, Mark (SAC/ISC) <mark.sagan@canada.ca>; sylvain.paquette@forces.gc.ca; sarah.vanheukelom@forces.gc.ca; Julie.Wilson@hssbc.ca; Morse Jennifer (NHQ-AC) <Jennifer.Morse@CSC-SCC.GC.CA>; Boland, Melissa <Melissa.Boland@novascotia.ca>; Deschambault, Sylvie (PHAC/ASPC) <sylvie.deschambault@canada.ca>; Gravelle, Natalie (PHAC/ASPC) <natalie.gravelle@canada.ca>; Hanley, Brendan (Ext.) <brendan.hanley@gov.yk.ca>; Henry, Erin (PHAC/ASPC) <erine.henry@canada.ca>; Hilderman, Tim <tim.hilderman@gov.mb.ca>; Hunt, Alison (PHAC/ASPC) <alison.hunt@canada.ca>; Naus, Monika <monika.naus@bccdc.ca>; Sicard, Nadine <nadine.sicard@msss.gouv.qc.ca>; Tuchscherer, Rosalie <Rosalie.Tuchscherer@health.gov.sk.ca>  
**Cc:** Chloe Norris <cnorris@gov.nu.ca>; Colbourne, Karen (PHAC/ASPC) <karen.colbourne@canada.ca>; Cole, Teri <teri.cole@novascotia.ca>; Combden, Shianne (PHAC/ASPC) <shianne.combden@canada.ca>; Drisdelle, Nadia <Nadia.Drisdelle2@gnb.ca>; Fortier, Dominique <Dominique.Fortier@msss.gouv.qc.ca>; Foster, Benton <Benton.Foster@gov.yk.ca>; Hu, Jing <Jing.Hu@gov.ab.ca>; Jepsen, Donna <Donna.Jepsen@gov.bc.ca>; Justine Hartley <justine.hartley@ontario.ca>; Landsburg, Shelley <Shelley.Landsburg@gnb.ca>; Lesperance, Sarah <slesperance@nrha.ca>; Morrison, Heather (Ext.) <hg Morrison@gov.pe.ca>; Reimer, Joss <Jreimer4@wrha.mb.ca>; Roberge, Sophie <sophie.roberge@msss.gouv.qc.ca>; Sagar, Brian <brian.sagar@gov.bc.ca>; Shahab, Saqib (Ext.)

<saqib.shahab@health.gov.sk.ca>; Vaseghi, Sanaz <Sanaz.Vaseghi@health.gov.sk.ca>; Apse, Krista (PHAC/ASPC) <krista.apse@canada.ca>; Chisholm, Chantale (SAC/ISC) <chantale.chisholm@canada.ca>; Charos, Gina (PHAC/ASPC) <gina.charos@canada.ca>; Cleaver, Derrick <Derrick.Cleaver@gov.ab.ca>; Daly, Kim (SAC/ISC) <kim.daly@canada.ca>; Deehan, Heather (PHAC/ASPC) <heather.deehan@canada.ca>; Deeks2, Shelley <shelley.deeks@novascotia.ca>; Gartley, Andrea (PHAC/ASPC) <andrea.gartley@canada.ca>; Gilbert, Nicolas (PHAC/ASPC) <nicolas.gilbert@canada.ca>; Harris, Tara <Tara.Harris@oahpp.ca>; House, Althea (PHAC/ASPC) <althea.house@canada.ca>; Huntly, Patricia (PHAC/ASPC) <patricia.huntly@canada.ca>; Kitchen, George (PHAC/ASPC) <george.kitchen@canada.ca>; Knight, Melanie (SAC/ISC) <melanie.knight@canada.ca>; LaMontagne, Marie-Christine <MARIE-CHRISTINE.LAMONTAGNE@forces.gc.ca>; Pless, Robert (HC/SC) <robert.pless@canada.ca>; Quach-Thanh, Caroline <caroline.quach-thanh.hsj@ssss.gouv.qc.ca>; Sagan, Mark (SAC/ISC) <mark.sagan@canada.ca>; Sampogna, Christina (HC/SC) <christina.sampogna@canada.ca>; Shaw, Amanda (PHAC/ASPC) <amanda.shaw@canada.ca>; Smith2, Laura (PHAC/ASPC) <laura.smith2@canada.ca>; St-Amour, Linda (PHAC/ASPC) <linda.st-amour@canada.ca>; Tanguy2, Patrick (PHAC/ASPC) <patrick.tanguy2@canada.ca>; Tunis, Matthew (PHAC/ASPC) <matthew.tunis@canada.ca>; Warshawsky, Bryna (PHAC/ASPC) <bryna.warshawsky@canada.ca>; Wilson, Sarah <Sarah.Wilson@oahpp.ca>

**Subject:** FW: NOTICE: Web Posting of NACI Recommendations on the Use of COVID-19 Vaccine | Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19

Hi CIC and VSWG members,

Please see below the "[NACI Recommendations on the Use of COVID-19 Vaccines](#)" is now available online.

S.V.P voir ci-bas la « [Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19](#) » du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est désormais disponible en ligne.

Thanks / Merci

**Canadian Immunization Committee (CIC) Secretariat / Secrétariat du Comité canadien sur l'immunisation (CCI)**  
Centre for Immunization Readiness / Centre de préparation à l'immunisation  
Public Health Agency of Canada | Agence de la santé publique du Canada

\*\*\*\*\*

(le français suit)

Good Afternoon,

In the interest of informing immunization programs and other interested parties across Canada, the Public Health Agency of Canada (PHAC) is pleased to inform you that the updated National Advisory Committee on Immunization's Statement "[NACI Recommendations on the Use of COVID-19 Vaccines](#)" is now available online.

You will also find an electronic copy attached. **Please note this electronic copy is not confidential and can be shared.**

We encourage you to subscribe to receive instant alerts when chapter updates and new NACI products are posted.

Thank you.

.....  
Veuillez noter que la déclaration actualisée « [Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19](#) » du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) est désormais disponible en ligne.

Vous trouverez ci-joint une copie électronique. **Veuillez noter que ce document n'est pas confidentiel et qu'il peut être partagé.**

Nous vous encourageons à vous abonner pour recevoir des alertes par courriel les jours des chapitres et les nouveaux produits du CCNI sont publiés.

Merci.

---

National Advisory Committee on Immunization (NACI) Secretariat/  
Secrétariat du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)  
Public Health Agency of Canada / Agence de la santé publique du Canada  
Web: [www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni](http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni)

# An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Recommendations on the use of COVID-19  
Vaccines

PROTECTING AND EMPOWERING CANADIANS TO IMPROVE THEIR HEALTH



Public Health  
Agency of Canada

Agence de la santé  
publique du Canada

Canada

## 2 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### PREAMBLE

The National Advisory Committee on Immunization (NACI) is an External Advisory Body that provides the Public Health Agency of Canada (PHAC) with independent, ongoing and timely medical, scientific, and public health advice in response to questions from PHAC relating to immunization.

In addition to burden of disease and vaccine characteristics, PHAC has expanded the mandate of NACI to include the systematic consideration of programmatic factors in developing evidence-based recommendations to facilitate timely decision-making for publicly funded vaccine programs at provincial and territorial levels.

The additional factors to be systematically considered by NACI include: economics, ethics, equity, feasibility, and acceptability. Not all NACI Statements will require in-depth analyses of all programmatic factors. While systematic consideration of programmatic factors will be conducted using evidence-informed tools to identify distinct issues that could impact decision-making for recommendation development, only distinct issues identified as being specific to the vaccine or vaccine-preventable disease will be included.

This statement contains NACI's independent advice and recommendations, which are based upon the best current available scientific knowledge. This document is being disseminated for information purposes. People administering the vaccine should also be aware of the contents of the relevant product monograph. Recommendations for use and other information set out herein may differ from that set out in the product monographs of the Canadian manufacturers of the vaccines. Manufacturer(s) have sought approval of the vaccines and provided evidence as to its safety and efficacy only when it is used in accordance with the product monographs. NACI members and liaison members conduct themselves within the context of PHAC's Policy on Conflict of Interest, including yearly declaration of potential conflict of interest.

## TABLE OF CONTENTS

TABLE OF UPDATES.....	4
SUMMARY OF INFORMATION CONTAINED IN THIS NACI STATEMENT .....	6
I. INTRODUCTION.....	10
II. METHODS .....	11
III. EPIDEMIOLOGY.....	12
IV. VACCINES.....	13
IV.1 Preparations of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada .....	14
IV.2 Efficacy .....	15
IV.3 Immunogenicity.....	16
IV.4 Vaccine Administration .....	17
IV.5 Serological testing.....	21
IV.6 Storage requirements .....	22
IV.7 Simultaneous administration with other vaccines .....	23
IV.8 Vaccine safety and adverse events following immunization (AEFI) .....	23
IV.9 Contraindications and Precautions.....	25
IV.10 Drug Interactions.....	28
IV.11 Blood Products, Human Immunoglobulin and Timing of Immunization .....	28
V. RECOMMENDATIONS .....	29
V.I Management Options for COVID-19 Vaccines Authorized for use in Canada .....	40
V.II Management Options for COVID-19 Immunization Program Roll-out in the Context of Limited Supply .....	44
VI. RESEARCH PRIORITIES .....	50
VII. SURVEILLANCE ISSUES.....	53
TABLES .....	54
LIST OF ABBREVIATIONS.....	55
ACKNOWLEDGMENTS.....	56
REFERENCES .....	57
APPENDIX A: EVIDENCE SUMMARY FOR PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE .....	60
APPENDIX B: EVIDENCE SUMMARY FOR MODERNA COVID-19 VACCINE .....	64
APPENDIX C: EVIDENCE SUMMARY FOR ASTRAZENECA COVID-19 VACCINE.....	69
APPENDIX D: FREQUENCY OF SOLICITED ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION FOR COVID-19 VACCINES .....	77
APPENDIX E: APPLICATION OF THE EEFA FRAMEWORK – ETHICAL ANALYSIS OF OPTIONS FOR THE DELIVERY OF A SECOND DOSE OF MRNA COVID-19 VACCINES IN THE CONTEXT OF A LIMITED VACCINE SUPPLY .....	79

## 4 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### TABLE OF UPDATES

This evergreen document will be updated as COVID-19 vaccines are authorized for use in Canada, and as evidence on these vaccines and COVID-19 evolves. This table summarizes the updated information provided in the current version of this document since the publication of the last version of the document on January 12, 2020.

A complete list of changes to this document can be found in the [Table of updates: Recommendations on the use of COVID-19 vaccines](#) web page. Complete previous versions of this document are archived and are available through the [National Advisory Committee on Immunization \(NACI\): Statements and publications](#) web page under COVID-19.

Section	Update	Date
Vaccines	All sub-sections under Vaccines have been updated to include evidence or information from the product monograph related to the AstraZeneca COVID-19 vaccine. This includes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Table 1. COVID-19 vaccines authorized for use in Canada</li> <li>• Dose, Route of administration, and Schedule</li> <li>• Efficacy and Immunogenicity</li> <li>• Storage requirements</li> <li>• Vaccine safety and adverse events following immunization</li> </ul>	2021-03-01
Vaccines	Table 1. COVID-19 vaccines authorized for use in Canada has been updated to reflect the change in the Pfizer BioNTech COVID-19 product monograph stating one multi-dose vial contains 6 doses.	2021-03-01
Contraindications and Precautions	Tromethamine as an ingredient in the Moderna COVID-19 vaccine that has been associated with allergic reactions in other products has been added to Table 3. Clarification on the management of allergies and allergic reactions has been added, in consultation with NACI's Vaccine Safety Working Group.	2021-03-01
Contraindications and Precautions	Potential allergens for AstraZeneca COVID-19 vaccine have been added to Table 3.	2021-03-01
Drug Interactions	Guidance on the use of tuberculin skin tests and interferon gamma release assays before or after administration of COVID-19 vaccine has been added.	2021-03-01
Recommendations	Recommendations on COVID-19 vaccine now include use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine, and the rationales have been updated	2021-03-01

## 5 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Section	Update	Date
	with evidence from AstraZeneca COVID-19 vaccine clinical trials.	
Recommendations	A management options table for the use of different types of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada has been added.	2021-03-01
Appendix C	Evidence on the efficacy, immunogenicity, and safety of the AstraZeneca COVID-19 vaccine has been added in a new appendix.	2021-03-01
Appendix D	Frequency of Solicited Adverse Events Following Immunization for COVID-19 vaccines has been updated to include information on the AstraZeneca COVID-19 vaccine.	2021-03-01

## SUMMARY OF INFORMATION CONTAINED IN THIS NACI STATEMENT

The following highlights key, current information for immunization providers on COVID-19 vaccines. The evidence on COVID-19 disease and vaccines is evolving. Evidence from clinical trial data is limited due to limitations in the size and duration of follow-up of trial populations; however, studies are ongoing. NACI will continue to monitor the data and update its recommendations as needed. Please refer to the remainder of the Statement for details.

### What

#### *Disease*

- Novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).
- Anyone can be infected with SARS-CoV-2. However, some populations are at increased risk of exposure to the virus (e.g., due to living or work settings), and some populations are at increased risk of severe disease and death due to biological (e.g., advanced age, pre-existing medical conditions) and social (e.g., low socioeconomic status, belonging to a racialized population) factors that may intersect. Risk factors for exposure and severe disease may overlap, further increasing risk. Any combination of these factors, as well as varying access to health care services, has the potential for disproportionate consequences for specific populations.

#### *Currently authorized vaccines*

*(Pfizer BioNTech COVID-19, Moderna COVID-19 vaccine, AstraZeneca COVID-19 vaccine)*

- mRNA vaccines are authorized for use in Canada for individuals 16 years of age and older (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine) or 18 years of age and older (Moderna COVID-19 vaccine).
- A non-replicating viral vector vaccine is authorized for use in Canada for individuals 18 years of age and older (AstraZeneca COVID-19 vaccine). NACI does not recommend the use of this vaccine in individuals 65 years of age and older due to limited information on the efficacy of this vaccine in this age group at this time.
- In clinical trials, all COVID-19 vaccines are efficacious in the short-term against symptomatic, confirmed COVID-19 disease; trials are ongoing. mRNA COVID-19 vaccines have demonstrated high efficacy (approximately 94%). The AstraZeneca COVID-19 vaccine has demonstrated an average efficacy of approximately 62% in those 18-64 years of age.
- Protection offered by the first dose of mRNA vaccines is lower than the efficacy achieved after the second dose. The protection offered by the first dose of the viral vector vaccine is comparable to the efficacy observed after the second dose, with protection lasting until the second dose is administered (up to 12 weeks later).
- There is currently limited evidence on the duration of protection and on the efficacy of these vaccines in preventing death, hospitalization, asymptomatic infection and reducing transmission of SARS-CoV-2, although studies are ongoing.
- No serious safety concerns related to the vaccines have been identified to date in clinical trials; however, studies are ongoing. For all vaccines, some solicited adverse events are reported to be very common (defined as 10% or more) among vaccine recipients. However, they are mild or moderate and transient, resolving within a few days. These include: pain at the injection site, fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain, and

## 7 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

fever. In clinical trials of mRNA vaccines, some adverse events, including fever, are more frequent after the second dose; this was not the case with the AstraZeneca COVID-19 vaccine.

- There is currently minimal evidence to inform on differences in vaccine efficacy or safety between those with and those without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at the time of vaccination.

### Who

*NACI makes the following recommendations:*

A complete vaccine series with a currently authorized COVID-19 vaccine *should be* offered to:

- Individuals in the authorized age group without contraindications to the vaccine. In the context of limited vaccine supply, initial doses of mRNA COVID-19 vaccines should be prioritized for the key populations outlined in [NACI's Guidance on the Prioritization of Initial Doses of COVID-19 Vaccine\(s\)](#).
  - Due to suggested superior efficacy, mRNA COVID-19 vaccine is preferentially recommended for individuals in the authorized age group without contraindications, especially in those at highest risk of severe illness and death and highest risk of exposure to COVID-19 who are prioritized for early COVID-19 vaccination.
  - In the context of limited vaccine supply, AstraZeneca COVID-19 vaccine may be offered to individuals 18-64 years without contraindications if:
    - i. The advantages of earlier vaccination outweigh the limitations of vaccinating with a less efficacious vaccine;
    - ii. The ease of transport, storage and handling of this vaccine facilitates access to vaccination which may otherwise be challenging; and
    - iii. Informed consent includes discussion about current vaccine options and the timing of future vaccine options.

A complete vaccine series with a currently authorized COVID-19 vaccine *may be* offered to:

- Individuals in the authorized age group without contraindications to the vaccine who have had previously polymerase chain reaction (PCR)-confirmed SARS-CoV-2 infection. In the context of limited vaccine supply, initial doses may be prioritized for those who have not had previously PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. Testing for previous SARS-CoV-2 infection is not needed prior to COVID-19 vaccination.

For some specific populations who were either excluded from, or were represented by small numbers of participants in clinical trials, NACI recommends that a complete vaccine series with a currently authorized COVID-19 vaccine may be offered, if a risk assessment deems that the benefits of vaccination outweigh the potential risks for the individual (e.g., where the risk of severe outcomes of COVID-19 and/or risk of exposure to SARS-CoV-2 is high) or for the fetus/infant (in the case of pregnancy/breastfeeding) and if informed consent includes discussion about the insufficient evidence in these populations:

- Immunosuppressed due to disease or treatment
- Individuals with an autoimmune condition
- Pregnant or breastfeeding
- Adolescents 12 to 15 years of age (Only Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine may be offered)

## 8 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

These recommendations may change as more evidence on safety and/or effectiveness in these populations becomes available.

*NACI also recommends that:*

- All individuals should continue to practice recommended public health measures for prevention and control of SARS-CoV-2 infection and transmission regardless of vaccination with COVID-19 vaccine, at this time, due to insufficient evidence on the duration of protection and effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing asymptomatic infection and reducing transmission of SARS-CoV-2.
- Routine immunization programs and immunization with other vaccines recommended by NACI should continue during the COVID-19 pandemic with mitigation of risks of COVID-19 transmission during the immunization process as outlined in the Interim guidance on continuity of immunization programs during the COVID-19 pandemic.
- Clinical trials assessing COVID-19 vaccines should continue to be encouraged to include individuals with potential vulnerabilities to disease related to biological (e.g., pre-existing medical conditions, frailty, pregnancy and breastfeeding, immunocompromised), and social (e.g., residence in long term care facilities or crowded/remote locations, belonging to a racialized population, occupation) factors to ensure that vaccine options are informed by robust safety, immunogenicity, and efficacy data as outlined in NACI's guidance on Research Priorities for COVID-19 Vaccines to Support Public Health Decisions. Furthermore, NACI recommends the continuation of clinical trials and ongoing follow-up of participants for as long as it is ethically feasible to determine the level of immunity needed to prevent disease, duration of protection, efficacy in different sub-populations, and medium- and long-term safety.
- In addition to ongoing vaccine pharmacovigilance activities in Canada with Phase 4 clinical trials and post-marketing studies, additional research and surveillance of COVID-19 vaccination, particularly in populations not currently included in clinical trials (e.g., pregnant, breastfeeding, immunosuppressed, seniors living in congregate care settings, children and adolescents) is recommended.

*NACI continues to recommend the following elements to guide ethical decision-making, as outlined in NACI's guidance on Key Populations for Early COVID-19 Immunization:*

- Efforts should be made to increase access to immunization services to reduce health inequities without further stigmatization or discrimination, and to engage systemically marginalized populations and racialized populations in immunization program planning.
- Jurisdictions should ensure close and rapid monitoring of safety, coverage and effectiveness of the vaccines in different key populations, as well as effective and efficient immunization of populations in hardly reached, remote and isolated communities.
- Efforts should be made to improve knowledge about the benefits of vaccines in general and of COVID-19 vaccines specifically once available, address misinformation, and communicate transparently about COVID-19 vaccine allocation decisions.

## 9 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### How

- Currently authorized COVID-19 vaccines are administered intramuscularly in a two-dose schedule.
- Attempts should be made to complete the vaccine series with the same vaccine product.
- Serologic testing is not needed before or after receipt of a COVID-19 vaccine to assess susceptibility to SARS-CoV-2 or immune response to the vaccine.
- COVID-19 vaccines should not be given simultaneously with other live or inactivated vaccines at this time, unless other vaccines are required for post-exposure prophylaxis.
- COVID-19 vaccines should not be given simultaneously with monoclonal antibodies or convalescent plasma.

### Why

- The COVID-19 pandemic has caused significant morbidity and mortality, as well as social and economic disruption in Canada and worldwide.
- The authorized COVID-19 vaccines that are recommended for use by NACI in this Statement have been shown to be safe, as well as efficacious against symptomatic laboratory-confirmed COVID-19 disease.

## I. INTRODUCTION

The goal of Canada's pandemic response is to minimize serious illness and death while minimizing societal disruption as a result of the COVID-19 pandemic. Safe and effective COVID-19 vaccines could help achieve this goal. Clinical trials of numerous candidate COVID-19 vaccines are currently underway.

This guidance document will provide recommendations on the use of authorized COVID-19 vaccines as they are approved for use in Canada, and as evidence on authorized vaccines evolves.

COVID-19 vaccines currently authorized for use in Canada:

- The Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine was authorized for use in Canada on December 9, 2020.
- The Moderna COVID-19 vaccine was authorized for use in Canada on December 23, 2020.
- The AstraZeneca COVID-19 vaccine was authorized for use in Canada on February 26, 2021.

The evidence on COVID-19 and COVID-19 vaccines has been rapidly evolving. To date, NACI has published the following evidence-informed guidance:

1. [Research priorities for COVID-19 vaccines to support public health decisions](#) to inform clinical trials of candidate COVID-19 vaccines to protect against infection, serious illness, and deaths caused by SARS-CoV-2.
2. [Preliminary guidance on key populations for early COVID-19 immunization](#) to plan for the efficient, effective, and equitable allocation of an eventual COVID-19 vaccine when limited initial vaccine supply will necessitate the immunization of some populations earlier than others.
3. [Guidance on the prioritization of initial doses of COVID-19 vaccine\(s\)](#) for the efficient and equitable prioritization of initial doses of COVID-19 vaccines to assist with the planning for allocation of the first COVID-19 immunization programs.
4. Guidance on the prioritization of key populations for COVID-19 immunization to provide guidance for the equitable, ethical, and efficient allocation of authorized COVID-19 vaccines in the context of staggered arrival of vaccine supply that will necessitate offering vaccines to some populations earlier than others.
5. Recommendations on the use of COVID-19 vaccine initially published on December 12, 2020 and updated iteratively as new evidence becomes available and with the authorization of additional COVID-19 vaccines.

### Guidance Objective

The objective of this advisory committee statement is to provide guidance on the effective and equitable use of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada in the context of staggered authorization of these vaccines. This evergreen document will be updated as COVID-19 vaccines are authorized for use in Canada, and as evidence on these vaccines evolves. In this guidance document, the evidence and rationale for recommendations as well as current knowledge gaps (e.g., due to the size and short-term follow up in ongoing clinical trials) will be summarized. Clinical trial details on vaccine characteristics for specific COVID-19 vaccines will be included in appendices.

## II. METHODS

Details of NACI's recommendation development process can be found elsewhere <sup>1, 2</sup>.

In brief, the broad stages in the preparation of this NACI advisory committee statement included:

1. Knowledge synthesis
2. Synthesis of the body of evidence of benefits and harms, considering the quality of the synthesized evidence and magnitude and certainty of effects observed across the studies
3. Translation of evidence into recommendations.

In order to develop comprehensive, appropriate immunization program recommendations, NACI considers a number of factors. In addition to critically appraising evidence on burden of disease and vaccine characteristics such as safety, efficacy, immunogenicity and effectiveness, NACI uses a published, peer-reviewed framework and evidence-informed tools to ensure that issues related to ethics, equity, feasibility, and acceptability (EEFA) are systematically assessed and integrated into its guidance <sup>2</sup>. The NACI Secretariat applied this framework with accompanying evidence-informed tools (Ethics Integrated Filters, Equity Matrix, Feasibility Matrix, Acceptability Matrix) to systematically consider these programmatic factors for the development of clear, comprehensive, appropriate recommendations for timely, transparent decision-making. For details on the development and application of NACI's EEFA Framework and evidence-informed tools (including the Ethics Integrated Filters, Equity Matrix, Feasibility Matrix, and Acceptability Matrix), please see <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.051>.

For this advisory committee statement, NACI used the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework to develop population-focused recommendations. Further information on this framework can be found in the GRADE handbook, available at: <https://training.cochrane.org/resource/grade-handbook>

NACI reviewed and approved the key policy questions used to guide recommendation development on November 25, 2020 and rated the outcomes for their importance for decision-making. The Canadian Immunization Committee (CIC) provided feedback on the key policy questions to ensure alignment with program needs. Important ethical considerations relating to the key policy questions were presented on November 26, 2020, December 15, 2020 and January 26, 2021 to the PHAC Public Health Ethics Consultative Group, who provided an assessment of ethical considerations that are relevant to the development of recommendations. Knowledge synthesis and quality appraisal were performed by the NACI Secretariat for unpublished clinical trial evidence and were informed by NACI's rating of the outcomes. Unpublished data from Phase 1, 2, and 3 clinical trials were presented to the High Consequence Infectious Disease Working Group and NACI for discussion. Proposed recommendations were then presented and approved at emergency NACI meetings. The description of relevant considerations, rationale for specific decisions, and knowledge gaps are described in the text.

### Key Dates

- Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine was discussed on December 4, 2020 and related recommendations were approved on December 7, 2020.
- The Moderna COVID-19 vaccine was discussed on December 14, 2020 and related recommendations were approved on December 17, 2020.
- The AstraZeneca COVID-19 vaccine was discussed on January 19, 28, February 5, and February 24, 2021 and related recommendations were approved on February 24, 2021.

## 12 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- Considerations regarding an extended interval between authorized vaccine doses in the context of limited vaccine supplies, and clarifications to recommendations for populations who were either excluded from or were represented by small numbers of participants in clinical trials were discussed on January 7, 2021 and were approved on January 8, 2021.

### III. EPIDEMIOLOGY

Information on COVID-19 is continually evolving. The following section will describe the current basis of knowledge, with an emphasis on the best available Canadian data where possible. To access the most recent updates to specific elements, please refer to the links below.

#### Disease description

##### Infectious agent

COVID-19 is caused by the SARS-CoV-2, which was first recognized in Wuhan, China in December 2019.

##### Transmission

Current evidence suggests that COVID-19 is spread through respiratory droplets and aerosols created when an infected person coughs, sneezes, sings, shouts, or talks. A person may be infectious for up to three days before showing symptoms.

More information on the transmission of COVID-19 can be found on the PHAC webpages for [COVID-19: Main modes of transmission](#) and [COVID-19 signs, symptoms and severity of disease: A clinician guide](#)

##### Risk factors

Anyone can be infected with SARS-CoV-2. However, some populations are at increased risk of exposure to the virus (e.g., due to living or occupational settings), and some populations are at increased risk of severe disease and outcomes (e.g., hospitalization and death) due to various biological (e.g., advanced age, pre-existing medical conditions) and social (e.g., socioeconomic status, belonging to a racialized population) factors that may intersect. Exposure and risk of severe disease factors may overlap, further increasing risk. Any combination of these factors, as well as varying access to health care services, has the potential for disproportionate consequences for specific populations characterized by increased rates of infection and disease, severe illness, hospitalizations, and/or deaths.

Please see [NACI's Advisory Committee Statement on Key Populations for Early COVID-19 Immunization](#) and the Equity Matrix <sup>3</sup> for a summary of inequities associated with COVID-19, potential reasons for and intersections between these inequities, and suggested interventions to reduce inequities and improve access to vaccines.

More information on the risk factors associated with COVID-19 can be found on PHAC webpages for [People who are at high risk for severe illness from COVID-19](#) and [Vulnerable populations and COVID-19](#).

## 13 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### Spectrum of clinical illness

The median incubation period for COVID-19 has been estimated to be 5 to 6 days from exposure to symptom onset, with most individuals (97.5%) developing symptoms within 11.5 days of exposure.

Clinical presentation and symptoms of COVID-19 vary in frequency and severity. To date, there is no list of symptoms that has been validated to have high specificity or sensitivity for COVID-19.

More information on the spectrum of clinical illness is available on the PHAC webpage for [COVID-19 signs, symptoms and severity of disease: A clinician guide](#).

### Disease incidence

#### Global

Updated international data on COVID-19 cases and deaths is available at:

<https://health-infobase.canada.ca/covid-19/international/>

Weekly epidemiological updates highlighting key global, regional and country-level data on COVID-19 cases and deaths are available from the World Health Organization (WHO) at:

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

#### National

Updated national, provincial and territorial-level data on COVID-19 cases and deaths in Canada over time is available from the PHAC webpage on [Coronavirus disease \(COVID-19\): Outbreak update](#).

## IV. VACCINES

The following section summarizes information about COVID-19 vaccines authorized for use in Canada. More detailed vaccine-specific information is included in Appendices A through D. The current landscape of all candidate COVID-19 vaccines in clinical evaluation can be found on the WHO webpage [Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines](#). Under the [Interim Order Respecting the Importation, Sale and Advertising of Drugs for Use in Relation to COVID-19](#), Health Canada can make regulatory decisions for COVID-19 vaccines that have completed Phase 3 clinical trials for authorized use in Canada.

Most vaccine candidates in development that may become authorized for use in Canada use various technologies to deliver SARS-CoV-2 spike protein to vaccine recipients. This protein is expressed on the surface of the SARS-CoV-2 virus and is a major target for binding and neutralizing antibodies as well as cell-mediated immune responses.

#### mRNA vaccines

COVID-19 vaccines that use messenger RNA (mRNA) platforms contain modified nucleotides that code for the SARS-CoV-2 spike protein. A lipid nanoparticle formulation delivers the mRNA into the recipient's cells. Once inside the cytoplasm of a cell, the mRNA provides instructions to the cell's protein production machinery to produce the trans-membrane spike protein antigen that becomes anchored on the cell's external surface. The mRNA does not enter the nucleus of

14 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

the cell and does not interact with, or alter, human DNA. The immune system is engaged by both the transmembrane spike protein and immune receptors carrying spike antigens to induce humoral and cellular immune responses. The mRNA, lipid nanoparticle, and spike protein are degraded or excreted within days to weeks from time of immunization. mRNA vaccines are not live vaccines and cannot cause infection in the host.

**Non-replicating viral vector vaccines**

COVID-19 vaccines based on viral vector platforms use a modified virus to carry genes that encode SARS-CoV-2 spike proteins into the host cells. The vector virus is a type of adenovirus that has been modified to carry COVID-19 genes and to prevent replication. These modifications are intended to prevent the viral vector from causing disease. (i.e., they are non-replicating). Once inside the cell, the SARS-CoV-2 spike protein genes are transcribed into mRNA in the nucleus and translated into proteins in the cytosol of the cell. The AstraZeneca vaccine uses a modified chimpanzee adenovirus vector (ChAd).

IV.1 Preparations of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada

**Table 1. COVID-19 vaccines authorized for use in Canada**

Product Brand Name	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine	Moderna COVID-19 Vaccine	AstraZeneca COVID-19 Vaccine
Type of vaccine	mRNA	mRNA	Non-replicating viral vector (ChAd)
Date of authorization in Canada	December 9, 2020	December 23, 2020	February 26, 2021
Authorized ages for use	16 years of age and older	18 years of age and older	18 years of age and older
Dose	0.3 mL (30 mcg of mRNA) <sup>a</sup>	0.5 mL (100 mcg of mRNA)	0.5 mL (5 x 10 <sup>10</sup> viral particles)
Schedule <sup>b</sup>	2 Doses, 3 weeks apart	2 Doses, 4 weeks apart	2 Doses, 4 to 12 weeks apart
Route of administration	IM	IM	IM
Nature of the antigen	Transmembrane prefusion spike protein	Transmembrane prefusion spike protein	Transmembrane spike protein
Adjuvant (if present)	None	None	None
Primary storage requirements pre-puncture	-80°C to -60°C <sup>c</sup>	-25°C to -15°C <sup>c, d</sup>	+2°C to +8°C
Storage requirements pre-puncture <sup>c</sup>	120 hours (5 days) at +2°C to +8°C AND/OR 2 hours up to +25°C	30 days at +2°C to +8°C AND/OR 12 hours at +8°C to +25°C	+2°C to +8°C
Diluent	Yes	No	No
Usage limit post-puncture	6 hours at +2°C to +25°C <sup>e</sup>	6 hours at +2°C to +25°C	6 hours at room temperature (up to +30°C)

## 15 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Product Brand Name	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine	Moderna COVID-19 Vaccine	AstraZeneca COVID-19 Vaccine
			or 48 hours at +2°C to +8°C.
Formats available	Multi-dose vial (6 doses) <sup>a</sup> , preservative-free	Multi-dose vial (10 doses), preservative-free	Multi-dose vial (8- and 10-dose presentations), preservative-free

**Abbreviations:** ChAd: Chimpanzee adenovirus; IM: Intramuscular; mRNA: Messenger ribonucleic acid

<sup>a</sup> After dilution, one vial contains 6 doses of 0.3 mL each. However, vial labels and cartons may state that after dilution, a vial contains 5 doses of 0.3 mL. Information in the product monograph supersedes the number of doses stated on vial labels and cartons. Low dead-volume syringes and/or needles can be used to extract 6 doses from a single vial. If standard syringes and needles are used, there may not be sufficient volume to extract a 6<sup>th</sup> dose from a single vial. Refer to the product monograph available through [Health Canada's Drug Product Database](#) for choice of diluent, dilution instructions and type of syringes which can be used to extract 6 doses from a single vial.

<sup>b</sup> Authorized schedule. For NACI recommendations on intervals between doses refer to Table 2 for details

<sup>c</sup> Protected from light during storage

<sup>d</sup> Do not store on dry ice or below -40°C

<sup>e</sup> After dilution, vaccine must be used within 6 hours

### IV.2 Efficacy

Due to the availability of only short-term clinical trial data, the duration of COVID-19 vaccine efficacy and vaccine effectiveness are currently unknown. However, studies are ongoing.

The following section highlights key efficacy data for authorized mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine) and viral vector-based COVID-19 vaccine (AstraZeneca COVID-19 vaccine) only. For additional details regarding trial design, including study population, length of follow-up, and efficacy for the authorized vaccines, refer to the evidence summaries in [Appendix A](#) (for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine), [Appendix B](#) (for the Moderna COVID-19 vaccine) and [Appendix C](#) (for the AstraZeneca COVID-19 vaccine).

#### Efficacy against symptomatic COVID-19 disease

The currently authorized mRNA COVID-19 vaccines have been shown to be highly efficacious in the short term against confirmed symptomatic COVID-19 disease (presence of one or more symptoms plus laboratory confirmation of SARS-CoV-2 infection) from one to two weeks after receiving the full two-dose series. The authorized mRNA vaccines are similarly efficacious in adults with one or more comorbidities, as well as in younger adults and older adults. However, evidence in adults of a much more advanced age (e.g., 85 years and older) and in long-term care facilities is limited. In clinical trials, the currently authorized viral vector vaccine has shown moderate short-term efficacy against symptomatic COVID-19 disease (presence of at least one pre-defined COVID-19 symptom plus laboratory confirmation of SARS-CoV-2 infection) in adults 18–64 years of age at least two weeks after receiving the full series of two standard doses of the vaccine. At present, there are insufficient data in adults ≥65 years of age to conclude the vaccine is efficacious in this age group. The vaccine is similarly efficacious in adults ≥18 years of age with and without pre-defined comorbidities (presence of one or more mild to moderate and controlled cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes or obesity).

The clinical trial data demonstrates that the authorized mRNA COVID-19 vaccines are efficacious over the short-term in individuals with or without evidence of prior SARS-CoV-2 infection.

## 16 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

However, participants with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection prior to enrollment were excluded from the trials and the number of trial participants with evidence of previous infection (as defined by trial protocol) who had confirmed symptomatic COVID-19 disease during the trials were small; therefore, the efficacy in this population and how it compares to those without evidence of previous infection is unknown at this time.

The first dose of the authorized COVID-19 vaccines has been shown to offer at least short-term protection against confirmed COVID-19 disease. The highest efficacy is seen after the second dose is administered. There is currently no available evidence on medium- and long-term efficacy of the authorized COVID-19 vaccines, however trials are ongoing and this Statement will be updated as evidence emerges.

### **Efficacy against severe disease**

There are limited data to be able to assess the efficacy of the authorized COVID-19 vaccines against hospitalizations or deaths specifically, but studies are ongoing and further evidence is expected.

The authorized COVID-19 vaccines appear to be efficacious against severe COVID-19 outcomes (defined as laboratory-confirmed COVID-19 with one of the following additional features: clinical signs at rest that are indicative of severe systemic illness; respiratory failure; evidence of shock; significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction; admission to an intensive care unit; or death). However, the follow-up time for this outcome was short in trials of both mRNA vaccines and the number of severe cases that have been observed to date in one of the vaccine trials (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine) is small. At the present time, there are insufficient data to estimate the efficacy of the viral vector vaccine against severe COVID-19 disease.

### **Efficacy against asymptomatic infection and transmission**

Preliminary data from the ongoing Moderna COVID-19 vaccine trial showed a lower prevalence of SARS-CoV-2 positivity by PCR in asymptomatic participants at one particular time point (before Dose 2), and therefore viral shedding, in the group that received the vaccine compared to the placebo group. However, the current data is insufficient to draw conclusions. Exploratory analyses for the viral vector vaccine have not demonstrated efficacy against confirmed SARS-CoV-2 asymptomatic infection, however the number of asymptomatic infections was small. Studies are ongoing for these vaccines.

### **Efficacy against variants of concern**

Data about the efficacy of authorized mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, Moderna COVID-19 vaccine) and viral vector-based COVID-19 vaccine (AstraZeneca COVID-19 vaccine) against VOC is evolving. NACI will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.

## IV.3 Immunogenicity

No immunological correlate of protection has been determined for SARS-CoV-2; therefore, all immunological evidence in support of vaccine efficacy is indirect and cannot directly be used to estimate efficacy.

There are several key knowledge gaps that affect the understanding of immune responses to COVID-19 vaccine:

## 17 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- Which type of immune responses are important for protection from infection, severe disease, or transmission
- The durability of immune responses and how they may change over time
- How immune responses to natural infection compare to responses elicited from a vaccine
- How immune responses differ across populations (e.g., in immunocompromised, children) or by SARS-CoV-2 serostatus (i.e., past COVID-19 infection)
- How immune responses differ based on previous infection with non-SARS-CoV-2 coronaviruses

Due to limitations in the number of participants and duration of follow up from COVID-19 clinical trial data, long-term evidence on immunogenicity is unknown. However, studies are ongoing.

The following section highlights key immunogenicity data for the authorized mRNA COVID-19 vaccines (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine and Moderna COVID-19 vaccine) and viral vector based COVID-19 vaccine (AstraZeneca COVID-19 vaccine) only. For additional details regarding trial design, including study population and length of follow-up, and immunogenicity for these authorized vaccines, refer to the evidence summaries in [Appendix A](#) (for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine), [Appendix B](#) (for the Moderna COVID-19 vaccine) and [Appendix C](#) (for the AstraZeneca COVID-19 vaccine).

### **Humoral immune responses**

All authorized COVID-19 vaccines induce humoral immune responses, including binding and neutralizing antibody responses. Humoral responses peaked after the second dose of mRNA vaccine, and after the second dose of AstraZeneca COVID-19 vaccine in participants who were not previously infected. Some vaccines induce higher immune responses in younger populations, see [Appendix A](#), [Appendix B](#), and [Appendix C](#) for details.

Viral vector-based vaccines may induce anti-vector immune responses, which may impact future vaccine efficacy and effectiveness and may vary by age, dose, and interval between doses.

### **Cellular immune responses**

All authorized COVID-19 vaccines have been shown to produce cellular immune responses. Cellular immune responses increased after the second dose of mRNA COVID-19 vaccine, while responses for AstraZeneca COVID-19 vaccine were maintained or decreased after the second dose. Refer to [Appendix A](#), [Appendix B](#), and [Appendix C](#) for details.

## IV.4 Vaccine Administration

For additional vaccine product-specific information, consult the product leaflet or information contained within the product monograph available through [Health Canada's Drug Product Database](#). Refer to [Vaccine Administration Practices](#) in the Canadian Immunization Guide (CIG), Part 1 - Key Immunization Information for additional general information.

As for the routine administration of all vaccines, COVID-19 vaccines should be administered in settings capable of managing anaphylaxis. Refer to [Anaphylaxis and other Acute Reactions Following Vaccination](#) in the CIG, Part 2 – Vaccine Safety for information on the management of anaphylaxis post-vaccination.

## 18 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### IV.4.1 Dose, route of administration, and schedule

#### Dose

##### Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine

Each dose is 0.3 mL after dilution, containing 30 mcg of SARS-CoV-2 spike protein mRNA.

The dose for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine (0.3 mL) is unique compared to that of most routine vaccinations. Special precaution should be taken to ensure the correct dose is taken from the multi-dose vial.

##### Moderna COVID-19 Vaccine

Each dose is 0.5 mL, containing 100 mcg of SARS-CoV-2 spike protein mRNA.

No dilution is required.

##### AstraZeneca COVID-19 Vaccine

Each dose is 0.5 mL, containing  $5 \times 10^{10}$  particles of SARS-CoV-2 spike protein.

No dilution is required.

#### Route of administration

COVID-19 vaccines are given as an intramuscular (IM) injection into the deltoid muscle.

Refer to [Vaccine Administration Practices](#) in the CIG, Part 1 - Key Immunization Information for additional general information.

#### Schedule

Refer to Table 2 for a summary of immunization schedules for authorized COVID-19 vaccines.

**Table 2. Recommended immunization schedule, by COVID-19 vaccine**

Vaccine product (manufacturer)	Immunization schedule	Minimum interval	Authorized interval	Alternate interval
<b>Pfizer-BioNTech COVID-19</b> (Pfizer-BioNTech)	2-dose schedule	19 days	21 days	>3 to 6 weeks <sup>a</sup>
<b>Moderna COVID-19</b> (Moderna)	2-dose schedule	21 days	28 days	>4 to 6 weeks <sup>a</sup>
<b>AstraZeneca COVID-19</b> (AstraZeneca)	2-dose schedule	28 days	4 to 12 weeks	12 weeks <sup>b</sup>

<sup>a</sup> While efforts should be made to vaccinate according to the recommended schedules, some jurisdictions considering vaccine delivery logistics, current epidemiological status and projections, and healthcare system capacity may

## 19 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

maximize the number of individuals benefiting from a first dose of mRNA vaccine by delaying the second dose, until further supplies of the vaccine become available, preferably within 6 weeks of receipt of the first dose

<sup>b</sup> A 12-week interval is preferred for the AstraZeneca COVID-19 vaccine based on vaccine principles, feasibility considerations for pandemic supply management, and available *ad hoc* analyses of clinical trial interval data from the manufacturer,

Refer to [Timing of Vaccine Administration](#) in the CIG, Part 1 - Key Immunization Information for additional general information.

The authorized COVID-19 vaccines are efficacious against symptomatic laboratory-confirmed COVID-19 disease when provided as a two-dose schedule.

The majority of participants in the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine clinical trial received the second dose 21 to 27 days apart. The per-protocol design was 19-23 days. An alternate interval of 28 days may be more feasible to implement. This interval is consistent with the minimum interval required for many other routine immunizations and the authorized interval for the Moderna COVID-19 vaccine. The majority of participants in the Moderna COVID-19 vaccine clinical trial received the second dose 21 to 42 days after the first, as per the pre-defined window. A harmonized approach to the scheduling of COVID-19 vaccine doses 28 days apart could prevent erroneous administration of other vaccines at less than the recommended minimal interval.

For AstraZeneca COVID-19 vaccine, a secondary analysis of vaccine efficacy by interval between doses demonstrated a potential for higher efficacy with increasing duration between doses. Given the potential for higher efficacy, the longer interval within the range AstraZeneca COVID-19 vaccine is authorized for (i.e., 12 weeks) is preferred. Refer to [Appendix C](#) for details on these analyses.

### **Delay in receipt of dose 2 in a mRNA COVID-19 vaccine series**

Currently, no data on a maximum interval between doses or on medium- or long-term efficacy of COVID-19 vaccines are available and peak humoral response occurs after a second dose. In general, interruption of a vaccine series resulting in a greater than recommended interval between doses does not require restarting the series, as delays between doses do not result in a reduction in final antibody concentrations for most multi-dose (prime-boost) products. For many other multi-dose vaccines provided in adulthood using other vaccine technologies, the greatest proportion of short-term protection is achieved with the first dose with additional doses primarily intended to extend protection over the longer term. However, the follow-up time in COVID-19 vaccine clinical trials is short, the duration of protection after one or both doses is unknown, and mRNA vaccines represent a new vaccine technology. If administration of the second dose of a COVID-19 vaccine is delayed, the second dose should be provided as soon as possible.

Although not specified in the Phase 3 study protocol, a post-hoc analysis of the Pfizer-BioNTech clinical trial data suggests a vaccine efficacy of 52% (95% confidence interval [CI], 29.5 to 68.4%) between the first and second dose. This estimate of vaccine efficacy is likely an underestimate of the short-term efficacy as cases occurring immediately after dose 1 were included. It is presumed that there would be minimal efficacy in the first 14 days following dose 1, because the immune response usually requires 7 to 14 days to develop and because recipients who are already infected and incubating the virus upon vaccination are unlikely to be protected. A further post-hoc estimate of vaccine efficacy calculated from 14 days after dose 1 until dose 2 (a period of one week for the majority of study participants) was 92.3% (95% CI: 69 to 98%)<sup>4,5</sup>. However, these estimates of vaccine efficacy are based on short periods of follow-up and therefore cannot predict the duration of protection offered by one dose of the vaccine.

## 20 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

An exploratory analysis of data from the Phase 3 Moderna clinical trial also suggests there may be protection against symptomatic COVID-19 disease starting as soon as 12 or 14 days after the first dose. An interim analysis in a small, non-random subgroup of study participants who had only received one dose of vaccine at the time of analysis (n=996 in the vaccine arm and n=1,079 in the placebo arm) was used to calculate an estimated vaccine efficacy of 80.2% (95% CI 55.2 to 92.5%) between the first and second dose. This estimate of vaccine efficacy is likely an underestimate as cases occurring immediately after dose one were included. Vaccine efficacy calculated in the same small subgroup of study participants from 14 days after dose 1 was 92.1% (95% CI, 68.8 to 99.1%)<sup>6</sup>. These estimates of vaccine efficacy after one dose should be interpreted with caution, given the short period of follow-up (median 28 days). In addition, the calculations after dose 1 are based on a small subset of the larger randomized cohort of study participants resulting in efficacy estimates with reduced precision, as indicated by the relatively wide confidence intervals.

Humoral responses for both mRNA COVID-19 vaccines peak one to two weeks after a second dose, and then decline but remain detectable over the period of assessment in the clinical trials (either 4 weeks in the Pfizer-BioNTech trial or 3 months in the Moderna trial). However, as a correlate of protection is not known, these humoral responses cannot be interpreted as corresponding with vaccine efficacy or effectiveness.

Efforts should be made to vaccinate with the second dose of COVID-19 vaccine following the schedules outlined in Table 2. If, due to logistical or epidemiological considerations, jurisdictions do not complete the two-dose COVID-19 vaccine series within these recommended schedules, they may refer to [Section V.II](#) of this statement for a summary of evidence and decision points for COVID-19 immunization program roll-out in the context of limited vaccine supply, as well as [Appendix E](#) for an ethics analysis using NACI's Core Ethical Dimensions Filter of the EEFA Framework<sup>2</sup>.

Follow-up of vaccine effectiveness in individuals for whom the second dose is delayed or who have otherwise missed their second dose (e.g., missed a follow-up immunization appointment) will be important to inform future recommendations and ensure completion of the vaccine series as soon as possible. NACI will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.

### IV.4.2 Booster doses and re-immunization

There is currently no evidence on the need for booster doses of COVID-19 vaccine after the vaccine series is complete. Given the emergence of variants of concern against which vaccine effectiveness may be decreased, additional vaccine doses may be necessary. NACI will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.

### IV.4.3 Interchangeability

**NACI recommends that the vaccine series be completed with the same COVID-19 vaccine product.**

Currently, no data exist on the interchangeability of COVID-19 vaccines. However, the spike proteins encoded by either of the authorized mRNA vaccines have the same sequence and are

## 21 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

stabilized in the same manner to remain in the pre-fusion conformation, though other vaccine components like the lipid nanoparticle and the mRNA sequence may be different. The spike protein encoded by the authorized viral vector vaccine is not stabilized in any specific conformation. Vaccines of different types (e.g., mRNA, viral vector) should be considered different vaccines and should not be used in the same series.

If the vaccine product used for a previously received dose is not known, or not available, attempts should be made to complete the vaccine series with a similar type of COVID-19 vaccine (e.g., complete a series started with an mRNA vaccine with another mRNA vaccine). In the context of limited COVID-19 vaccine supply and the absence of evidence on interchangeability of COVID-19 vaccines, the previous dose may be counted, and the series need not be restarted.

At this time, it is not recommended that vaccines of different types (e.g., mRNA vaccine and viral vector vaccine) be used in the same series. Active surveillance of effectiveness and safety of a mixed schedule will be important and these recommendations may change as further evidence becomes available. Accurate recording of vaccines received will be critical. NACI will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.

Refer to [Principles of Vaccine Interchangeability](#) in the CIG, Part 1 - Key Immunization Information for additional general information.

### IV.4.4 Post-vaccination counseling

**NACI recommends that prophylactic oral analgesics or antipyretics (e.g., acetaminophen or ibuprofen) should not be routinely used before or at the time of vaccination, but their use is not a contraindication to vaccination. Oral analgesics or antipyretics may be considered for the management of adverse events (e.g., pain or fever, respectively), if they occur after vaccination.**

Analgesics and antipyretics were used in clinical trials of COVID-19 vaccine for the management of pain and/or fever after vaccination. There is currently no evidence on the benefit from administration of oral analgesics for the prevention of immunization injection pain or systemic reactions.

All vaccine recipients should be instructed to seek medical care if they develop signs or symptoms of an allergic reaction after their observation period ends and they have left the immunization clinic/venue.

All vaccine recipients who develop symptoms compatible with COVID-19 should be tested for SARS-CoV-2 to document breakthrough illness, particularly in the context of the emergence of variants of concern.

Refer to [Vaccine Administration Practices](#) in the CIG, Part 1 - Key Immunization Information for additional information on pre- and post-vaccination counseling.

### IV.5 Serological testing

Serologic testing is not needed before or after immunization with COVID-19 vaccine.

## 22 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### IV.6 Storage requirements

#### Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine

##### **Frozen vials prior to use**

The Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine must be stored at ultra-low temperatures of -80°C to -60°C and protected from light, in the original packaging, until ready to use.

Refer to the re-icing guidelines (available at [CVDVaccine.ca](http://CVDVaccine.ca)) for instructions regarding the use of the manufacturer's original thermal container for temporary storage.

##### **Thawed, unpunctured vials (prior to dilution)**

The Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine may be thawed and stored at +2°C to +8°C for up to 120 hours (5 days) or at room temperature (up to +25°C) for no more than 2 hours. During storage, minimize exposure to room light, and avoid exposure to direct sunlight and ultraviolet light. Thawed vials can be handled in room light conditions.

Do not refreeze thawed vials.

##### **Thawed, punctured vials (after dilution)**

The Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine must be stored between +2°C to +25°C and used within 6 hours from the time of dilution. During storage, minimize exposure to room light, and avoid exposure to direct sunlight and ultraviolet light. After dilution, the vaccine vials can be handled in room light conditions.

#### Moderna COVID-19 vaccine

##### **Frozen vials prior to use**

The Moderna COVID-19 vaccine should be stored at temperatures of -25°C to -15°C and protected from light in the original packaging. Do not store on dry ice or below -40°C.

##### **Thawed, unpunctured vials**

If not punctured, the Moderna COVID-19 vaccine can be thawed and stored at +2°C to +8°C for up to 30 days, or at +8°C to +25°C for up to 12 hours.

Do not refreeze thawed vials.

##### **Thawed, punctured vials**

The Moderna COVID-19 vaccine can be stored between +2°C to below +25°C but must be discarded after 6 hours from the time of first puncture.

#### AstraZeneca COVID-19 vaccine

##### **Unopened multidose vial**

The AstraZeneca vaccine can be stored between +2°C to +8°C and protected from light in the original packaging. Do not freeze.

## 23 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### **Opened multidose vial**

After first opening, chemical and physical in-use stability has been demonstrated from the time of vial puncture to administration for no more than 6 hours at room temperature (up to +30°C) or 48 hours in a refrigerator (+2°C to +8°C).

After the first puncture, the vial can be re-refrigerated, but the cumulative storage time at room temperature

must not exceed 6 hours, and the total cumulative storage time must not exceed 48 hours. After this time, the vial must be discarded.

For more information, consult the product leaflet or information contained within the product monograph available through [Health Canada's Drug Product Database](#). Refer to [Storage and Handling of Immunizing Agents](#) in the CIG, Part 1 – Key Immunization Information for additional general information.

### IV.7 Simultaneous administration with other vaccines

#### **NACI recommends that COVID-19 vaccines should not be given simultaneously with other vaccines (live or inactivated).**

Currently, no data exist on the simultaneous administration of COVID-19 vaccine with other vaccines. In the absence of evidence, attempts should be made to avoid simultaneous administration to maximize benefits of COVID-19 vaccination while minimizing any risks of harm, including the potential for immune interference or the erroneous attribution of an adverse event following immunization (AEFI) to a particular vaccine. However, if a COVID-19 vaccine is inadvertently administered at the same time as another vaccine, neither dose should be repeated.

In the absence of evidence, it would be prudent to wait for a period of at least 28 days after each vaccine dose of an mRNA or viral vector COVID-19 vaccine before the administration of another vaccine (except in the case where another vaccine is required for post-exposure prophylaxis) due to the elicitation of an inflammatory cytokine response. It would be prudent to wait for a period of at least 14 days after the administration of another vaccine before administering a COVID-19 vaccine to prevent erroneous attribution of an AEFI to a particular vaccine.

Refer to [Timing of Vaccine Administration](#) in the CIG, Part 1 – Key Immunization Information for additional general information on simultaneous administration of other vaccines.

### IV.8 Vaccine safety and adverse events following immunization (AEFI)

Due to limitations in the number of participants and duration of follow-up from COVID-19 clinical trials, medium- and long-term evidence on vaccine safety is limited. Clinical trials of the authorized COVID-19 vaccines excluded individuals with a history of severe adverse reaction associated with a vaccine and/or severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine. However, studies are ongoing.

The following section highlights key safety and AEFI data for the authorized COVID-19 vaccines. For additional details regarding trial design, including study population and length of follow-up, and safety for the vaccines authorized for use in Canada, refer to the evidence summaries in [Appendix A](#) (for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine), [Appendix B](#) (for the Moderna COVID-

## 24 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

19 vaccine), and [Appendix C](#) (for the AstraZeneca COVID-19 vaccine). Refer to [Appendix D](#) for a summary of the frequency of AEFI for the different COVID-19 vaccine products.

Refer to Part 2 - [Vaccine Safety](#) in the CIG for definitions of AEFIs and additional general information.

### IV.8.1 Very common and common adverse events

Common adverse events are defined as those that occur in 1% to less than 10% of vaccine recipients; very common adverse events occur in 10% or more of vaccine recipients. Please see [Appendix D](#) for a summary of adverse events identified in clinical trials of authorized COVID-19 vaccines.

#### Local

Pain at the injection site is very common after administration of the currently authorized COVID-19 vaccines. More than 50% of recipients experienced injection site pain. Redness and swelling are common or very common after administration. Localized axillary swelling and tenderness was a solicited adverse event in the Moderna COVID-19 clinical trial and was very common after administration with that vaccine. Local adverse events are usually mild or moderate and resolve within a few days of vaccination. For the authorized mRNA COVID-19 vaccines, pain at the injection site was slightly more frequent in younger adults compared to older adults. For AstraZeneca COVID-19 vaccine, local reactions were milder and reported less frequently after the second vaccine dose in all age groups.

#### Systemic

Fatigue, headache, muscle pain, chills, and joint pain are all either common or very common after the administration of the currently authorized COVID-19 vaccines. Fever was very common after administration of the second dose of the mRNA COVID-19 vaccines and common after any dose of AstraZeneca COVID-19 vaccine. More than a quarter of vaccine recipients experienced headache and/or fatigue after any dose. Systemic adverse events are usually mild or moderate intensity and resolve within a few days of vaccination. For the mRNA COVID-19 vaccines, systemic reactions are more frequent after the second vaccine dose and in younger adults. For AstraZeneca COVID-19 vaccine, systemic reactions are milder and reported less frequently after the second vaccine dose in all age groups.

### IV.8.2 Uncommon, rare, and very rare adverse events

Uncommon adverse events occur in 0.1% to less than 1% of vaccine recipients. Rare and very rare adverse events occur in 0.01% to less than 0.1% and less than 0.01% of vaccine recipients, respectively. The probability of detection of very rare adverse events in clinical trials is low given clinical trial population sizes; therefore, ongoing pharmacovigilance is essential.

To date, the available data does not indicate that vaccination of SARS-CoV-2 naïve individuals with authorized COVID-19 vaccines will elicit enhanced or altered disease upon subsequent infection by SARS-CoV-2 (e.g., vaccine-enhanced disease); however, further study is needed.

## 25 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Lymphadenopathy was not a solicited adverse event (unless indicated, see [Appendix D](#)) but was uncommonly reported after administration of the Pfizer-BioNTech and AstraZeneca COVID-19 vaccines.

No other solicited uncommon, rare, or very rare adverse events were reported among vaccinated participants in the clinical trials at this time.

### IV.8.3 Guidance on reporting adverse events following immunization (AEFI)

Vaccine providers are asked to report AEFIs through local public health departments and to follow AEFI reporting requirements that are specific to their province or territory. In general, any serious (defined as resulting in hospitalization, permanent disability or death) or unexpected adverse event that is temporally related to vaccination should be reported.

In addition to provincial or territorial reporting requirements, the Brighton Collaboration has developed a list of Adverse Events of Special Interest (AESI) that are of particular interest and should be reported. Refer to <https://brightoncollaboration.us/covid-19/> for the list with definitions.

There may be additional very rare AEFIs that have not been detected through clinical trials to date.

Refer to [Adverse Events Following Immunization \(AEFI\)](#) in the CIG, Part 2 – Vaccine Safety for additional information on definitions, reporting, investigating and managing, and causality assessments for AEFIs.

Refer to [Reporting Adverse Events Following Immunization \(AEFI\) in Canada for additional information on the completion and submission of AEFI reports.](#)

### IV.9 Contraindications and Precautions

Rare anaphylactic reactions have been reported following immunization with mRNA COVID-19 vaccines; investigations are ongoing to identify the allergen(s) responsible and the recommendations will be updated as evidence becomes available.

Table 3 lists potential non-medicinal ingredients in authorized COVID-19 vaccines that have been associated with allergic reactions in other products. These reactions have occurred rarely, and ranged from mild cutaneous reactions to anaphylaxis. Anaphylaxis is typically a rare, severe, life-threatening allergic reaction typically with a rapid onset that involves multiple organ systems and can progress rapidly. Symptoms and signs of anaphylaxis may include, but are not limited to generalized urticaria; wheezing; swelling of the mouth, tongue, and throat; difficulty breathing; vomiting; diarrhea; hypotension; decreased level of consciousness; and shock. It is important to note that other, less serious [reactions may mimic allergic reactions \(e.g., vasovagal syncope\)](#) and vaccination is not contraindicated in these cases.

Refer to [Anaphylaxis and other Acute Reactions Following Vaccination](#) in the CIG, Part 2 – Vaccine Safety for information on the management of anaphylaxis post-vaccination.

**Table 3. Ingredients of authorized COVID-19 vaccines that have been associated with allergic reactions in other products**

Vaccine product (manufacturer)	Potential allergen included in the vaccine or its container	Other products where the potential allergen may be found*
<b>Pfizer-BioNTech COVID-19</b> (Pfizer-BioNTech)	polyethylene glycol (PEG) <sup>a,b,c</sup>	Over the counter (e.g., cough syrup, laxatives), and prescription medications, medical bowel preparation products for colonoscopy, skin care products, dermal fillers, cosmetics, contact lens care solutions, products such as ultrasound gel <sup>d</sup> .
<b>Moderna COVID-19</b> (Moderna)	PEG <sup>a,b,c</sup>	Over the counter (e.g., cough syrup, laxatives), and prescription medications, medical bowel preparation products for colonoscopy, skin care products, dermal fillers, cosmetics, contact lens care solutions, products such as ultrasound gel <sup>d</sup> .
	tromethamine <sup>e</sup> (trometamol or Tris)	Component in contrast media, oral and parenteral medications.
<b>AstraZeneca COVID-19</b> (AstraZeneca)	polysorbate 80 <sup>c</sup>	medical preparations (e.g., vitamin oils, tablets, and anticancer agents), cosmetics <sup>d,f</sup>

N.B. This is not a complete list of products.

<sup>a</sup> Medications that contain PEG are described in Stone CA, et al., DOI:10.1016/j.jaip.2018.12.003

<sup>b</sup> A review of immediate type hypersensitivity reactions to PEG is available in Wenande et al, DOI: 10.1111/cea.12760

<sup>c</sup> There is a potential of cross-reactive hypersensitivity between PEG and polysorbates

<sup>d</sup> PEG is an additive in some food and drinks but allergic reactions to PEG in food or drinks have not been documented.

<sup>e</sup> One case report of anaphylaxis to tromethamine has been described (Lukawska et al, DOI: 10.1016/j.jaip.2018.08.035).

<sup>f</sup> Case reports of anaphylaxis to polysorbate 80 have been described (Badiu et al, DOI: 10.1136/bcr.02.2012.5797, Palacios Castaño et al, DOI: 10.18176/jiaci.0109).

## 27 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### **Contraindications**

An authorized COVID-19 vaccine should not be offered routinely to individuals with a history of severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) after previous administration of a COVID-19 vaccine using a similar platform (mRNA or viral vector). If a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual; and if informed consent is provided, an authorized COVID-19 vaccine using a different platform may be considered for re-immunization (i.e. individuals with anaphylaxis post mRNA vaccine may be offered a viral vector vaccine and individuals with anaphylaxis post viral vector vaccine may be offered a mRNA vaccine).

An authorized COVID-19 vaccine should not be routinely offered to individuals who are allergic to any component of the specific COVID-19 vaccine or its container. For a comprehensive list of components in each authorized COVID-19 vaccine and its container, please consult the corresponding product leaflet or information contained within the product monograph available through [Health Canada's Drug Product Database](#).

### **Precautions**

If a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual; and if informed consent is provided; vaccination may be considered in individuals with mild to moderate immediate allergic reactions (defined as limited in the scope of symptoms and involvement of organ systems or even localized to the site of administration) after a previous dose of authorized COVID-19 vaccines or any of its components. Assessment by a physician or nurse with expertise in immunization may be warranted prior to re-immunization. Most instances of anaphylaxis to a vaccine begin within 30 minutes after administration of the vaccine. Therefore, if vaccination is chosen, an extended period of observation post-vaccination of at least 30 minutes should be provided for the aforementioned individuals.

Individuals with proven severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to injectable therapy not related to a component of authorized COVID-19 vaccines (e.g., intramuscular, intravenous, or subcutaneous vaccines or therapies) may be routinely vaccinated and do not need to be assessed. Most instances of anaphylaxis to a vaccine begin within 30 minutes after administration of the vaccine. Therefore, an extended period of observation post-vaccination of 30 minutes should be provided for the aforementioned individuals.

Individuals with a history of allergy not related to a component of authorized COVID-19 vaccines or other injectable therapy (e.g., foods, oral drugs, insect venom or environmental allergens) can receive COVID-19 vaccines without any special precautions. Individuals should be observed for a minimum of 15 minutes following vaccination.

In individuals with bleeding disorders, the condition should be managed prior to immunization to minimize the risk of bleeding. Individuals receiving long-term anticoagulation are not considered to be at higher risk of bleeding complications following immunization and may be safely immunized without discontinuation of their anticoagulation therapy.

Vaccination of individuals who may be currently infected with SARS-CoV-2 is not known to have a detrimental effect on the illness. However, vaccination should be deferred in symptomatic individuals with confirmed or suspected SARS-CoV-2 infection, or those with respiratory symptoms, in order to avoid attributing any complications resulting from SARS-CoV-2 infection to

## 28 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

vaccine-related AEFI and to minimize the risk of COVID-19 transmission at an immunization clinic/venue. If any persons are identified with symptoms on arrival at the venue, they should be instructed to follow current local public health measures.

As a precautionary measure and in light of the need to be able to monitor for COVID-19 vaccine adverse events without potential confounding from symptoms of COVID-19 or other co-existing illnesses, it would be prudent to wait until all symptoms of an acute illness are resolved before vaccinating with an authorized COVID-19 vaccine.

Refer to [Contraindications and Precautions](#) in the CIG, Part 2 - Vaccine Safety for additional general information.

### IV.10 Drug Interactions

There have been no drug interactions studies performed to date.

For more information about potential interactions with products containing anti-SARS-CoV-2 antibodies, refer to section [IV.11 Blood products, human immunoglobulin and timing of immunization](#), in this Statement.

#### **Tuberculin skin testing (TST) or Interferon Gamma Release Assay (IGRA)**

There is a theoretical risk that mRNA or viral vector vaccines may temporarily affect cell-mediated immunity, resulting in false-negative TST or IGRA test results. If tuberculin skin testing or an IGRA test is required, it should be administered and read before immunization or delayed for at least 4 weeks after vaccination. Vaccination with COVID-19 vaccines may take place at any time after all steps of tuberculin skin testing have been completed.

In cases where an opportunity to perform the TST or IGRA test might be missed, the testing should not be delayed since these are theoretical considerations. However, re-testing (at least 4 weeks post immunization) of individuals with negative results for whom there is high suspicion of TB infection may be prudent in order to avoid missing cases due to potentially false-negative results.

### IV.11 Blood Products, Human Immunoglobulin and Timing of Immunization

**NACI recommends that COVID-19 vaccines should not be given simultaneously with monoclonal antibodies or convalescent plasma.**

To date, there is insufficient evidence on the receipt of both a COVID-19 vaccine and anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies or convalescent plasma for treatment or prevention. Therefore, timing of administration and potential interference between these two products are currently unknown. Administration of these products close together may result in decreased effectiveness of a COVID-19 vaccine and/or anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies because the monoclonal antibodies have high affinity for the spike protein expressed by the vaccines, which could prevent the production of antibodies stimulated by the vaccine.

## 29 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

In the post-exposure setting, expert clinical opinion should be sought on a case-by-case basis when deciding whether anti-SARS-CoV-2 monoclonal antibodies would be appropriate to administer after receipt of COVID-19 vaccine, taking into consideration the risk of exposure and the risk of severe COVID-19 disease in the individual.

To date, there is also insufficient evidence on the receipt of both a COVID-19 vaccine and any monoclonal antibodies or convalescent plasma for treatment or prevention of non-COVID-19 disease. Therefore, timing of administration and potential interference between these two products are currently unknown and expert clinical opinion should be sought on a case-by-case basis.

## V. RECOMMENDATIONS

Following the thorough review of available evidence summarized above, as well as the systematic assessment of ethics, equity, feasibility and acceptability considerations with the EEFA Framework <sup>2</sup> as summarized in NACI's Guidance on Key Populations for Early COVID-19 Immunization, NACI makes the following recommendations for public health program level decision-making for the effective and equitable use of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada.

NACI will continue to carefully monitor the scientific developments related to COVID-19 and COVID-19 vaccines, as well as ongoing vaccine pharmacovigilance, and will update recommendations as evidence evolves.

Please note:

- A *strong recommendation* applies to most populations/individuals and should be followed unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.
- A *discretionary recommendation* may be offered for some populations/individuals in some circumstances. Alternative approaches may be reasonable.

Please see Table 7 for a more detailed explanation of the strength of NACI recommendations.

### RECOMMENDATIONS ON AUTHORIZED COVID-19 VACCINES FOR PUBLIC HEALTH PROGRAM LEVEL DECISION-MAKING

(i.e., Provinces/Territories making decisions for publicly funded immunization programs)

These recommendations apply only to COVID-19 vaccines currently authorized in Canada (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine; Moderna COVID-19 vaccine; AstraZeneca COVID-19 vaccine). In considering these recommendations and for the purposes of publicly funded program implementation, provinces and territories may consider local programmatic factors (e.g., logistical and operational contexts, resources).

1. **NACI recommends that a complete COVID-19 vaccine series should be offered to individuals in the authorized age group without contraindications to the vaccine. In the context of limited vaccine supply, initial doses of mRNA COVID-19 vaccine should be prioritized for the key populations outlined in NACI's Guidance on the Prioritization of Key Populations for Early COVID-19 Immunization. (*Strong NACI Recommendation*)**
  - a. **Due to suggested superior efficacy, mRNA COVID-19 vaccine is preferentially recommended for individuals in the authorized age group without**

## 30 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

**contraindications, especially in those at highest risk of severe illness and death and highest risk of exposure to COVID-19 who are prioritized for early COVID-19 immunization.**

- b. In the context of limited vaccine supply, AstraZeneca COVID-19 vaccine may be offered to individuals 18 to 64 years without contraindications if:**
- i. the advantages of earlier vaccination outweigh the limitations of vaccinating with a less efficacious vaccine;**
  - ii. the ease of transport, storage and handling of this vaccine facilitates access to vaccination which may otherwise be challenging; and**
  - iii. informed consent includes discussion about current vaccine options and the timing of future vaccine options**

***(Discretionary NACI Recommendation)***

When considering which groups to offer the AstraZeneca COVID-19 vaccine to when an authorized mRNA COVID-19 vaccine is unavailable or inaccessible, the advantages of earlier immunization should outweigh the limitations of immunizing with a less efficacious vaccine. This assessment may vary between jurisdictions and groups and will depend on:

- **Local COVID-19 epidemic conditions** (e.g., consider offering available AstraZeneca COVID-19 vaccine in regions of high epidemic transmission where immediate protection is needed to prevent symptomatic disease and preserve health system capacity; carefully considering the local transmission potential for viral variants of concern and anticipated effectiveness against them)
- **Local vaccine supply** (e.g., consider how long a group will need to wait to be offered an mRNA vaccine, based on available and expected vaccine supply)
- **Risk of severe illness and death** (e.g., consider offering available AstraZeneca COVID-19 vaccine to groups at lower risk of severe illness and death who will need to wait to receive mRNA vaccine while those at highest risk are offered a more efficacious vaccine)
- **Risk of exposure** (e.g., consider offering the available AstraZeneca COVID-19 vaccine to groups at lower risk of exposure who will need to wait to receive mRNA vaccine while those at highest risk of exposure with minimal ability to physically distance are offered a more efficacious vaccine)
- **Logistical considerations** (e.g., consider offering available AstraZeneca COVID-19 vaccine to those at lower risk of exposure or severe illness and death who would not otherwise get vaccinated due to personal barriers accessing mRNA vaccination sites despite jurisdictional efforts to increase access. Due to ease of transport, storage and handling of the AstraZeneca vaccine, a variety of alternate vaccination sites could increase convenience of vaccination and reduce vaccine hesitancy)

Refer to the Management Options Table for COVID-19 vaccines authorized for use in Canada ([Section V.1](#)) for a summary of evidence and factors for jurisdictions to consider when implementing COVID-19 immunization programs.

**Summary of evidence and rationale:**

- The COVID-19 pandemic has caused significant morbidity and mortality, as well as social and economic disruption. The COVID-19 immunization program should be rolled out as efficiently, effectively and equitably as possible.

## 31 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- mRNA COVID-19 vaccines are authorized in individuals 16 years of age and older (Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine) and in individuals 18 years of age and older (Moderna COVID-19 vaccine). A non-replicating viral vector vaccine is authorized for use in Canada for individuals 18 years of age and older (AstraZeneca COVID-19 vaccine). NACI does not recommend the use of the AstraZeneca COVID-19 vaccine in individuals 65 years of age and older due to the insufficiency of evidence of efficacy in this age group at this time.
- A complete series for all currently authorized COVID-19 vaccines is two doses.
- Clinical trial data available to date has shown that the currently authorized mRNA COVID-19 vaccines are highly efficacious in preventing confirmed symptomatic COVID-19 disease in the short term from one to two weeks after receiving the full two-dose series.
  - Highest efficacy and maximum immune response were observed after the second dose. Efficacy of a two-dose series was consistent across age groups.
  - Local and systemic adverse events were generally less frequent in older adults ( $\geq 56$  in the Pfizer-BioNTech clinical trial and  $\geq 65$  in the Moderna clinical trial).
  - The authorized mRNA vaccines are similarly safe and efficacious in those with one or more comorbidities (e.g., body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, chronic pulmonary disease, diabetes mellitus, cardiac disease).
- Clinical trial data available to date has shown that the currently authorized viral vector COVID-19 vaccine is efficacious in adults 18 to 64 years of age for preventing confirmed symptomatic COVID-19 disease after receiving the full two-dose series.
  - There is insufficient evidence of efficacy in adults 65 years of age and older at this time. In addition, there was a relatively small proportion of participants between 55 and 64 years of age included in the trial.
  - The highest efficacy with the authorized regimen was seen in clinical trial groups that had a longer interval between doses (e.g., 9 to 12 weeks). Only a small proportion of older adults received their second dose 9 to 12 weeks after the first.
  - The majority of local and systemic adverse events were mild and transient and did not differ by dose administered or age.
  - AstraZeneca COVID-19 vaccine is similarly safe and efficacious in those with one or more mild to moderate and controlled medical conditions (e.g., cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes, body mass index  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).
- mRNA COVID-19 vaccines demonstrated higher efficacy in clinical trials than was shown in clinical trials for the authorized viral vector vaccine. In the context of limited supply, there are additional factors to consider when assessing options for COVID-19 immunization. Refer to [Section V.I](#) for further details.
  - Internal modelling reviewed by NACI based on Canadian supply projections indicated that a program including both mRNA vaccines and AstraZeneca COVID-19 vaccine could have short-term public health benefits (preventing symptomatic disease, hospitalisation, death) when the AstraZeneca COVID-19 vaccine can be offered earlier to adults 18 to 54 instead of waiting for mRNA vaccine, during periods of epidemic transmission. The public health benefits of offering the AstraZeneca vaccine earlier only to individuals 55 to 64 years were less certain given the shorter expected wait times of this population for mRNA vaccines. Modelling assumed no impact of vaccines on preventing transmission, as evidence on this is not yet available.
  - Populations that receive a lower efficacy COVID-19 vaccine will have protection against COVID-19 disease earlier than if they had waited for mRNA vaccines to be available. However, these populations may ultimately have lower protection depending on the duration of protection of both vaccines, as a larger proportion of the population will remain susceptible. Depending on vaccination strategies, this could potentially exacerbate health inequities if this potential harm is not considered when implementing

## 32 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- the vaccine program in populations who experience intersecting risk factors for severe disease (e.g., poverty, homelessness, underlying medical conditions) and exposure (e.g., multigenerational housing, over-representation in jobs providing essential services such as food and healthcare).
- The mRNA COVID-19 vaccines have more challenging storage and transportation requirements than the AstraZeneca COVID-19 vaccine, which may limit the venues where the vaccine may be offered. Vaccine hesitancy may be reduced by offering the COVID-19 vaccine in more convenient locations.
  - Individual intention to receive a vaccine is tied closely with safety and effectiveness of a vaccine. The acceptability of a vaccine may be lower if there are alternatives with higher efficacy. However, in the context of limited supply, receipt of any vaccine may be more acceptable than waiting for additional doses of a higher efficacy vaccine to some individuals.
  - While efforts should be made to vaccinate according to the recommended schedules outlined in Table 2, some jurisdictions considering vaccine delivery logistics, current epidemiological status and projections, and healthcare system capacity may maximize the number of individuals benefiting from a first dose of mRNA vaccine by delaying the second dose, until further supplies of the mRNA vaccine become available, preferably within 42 days of receipt of the first dose.
    - In the context of limited, uncertain, and sequential shipments of vaccine supply; significant morbidity and mortality due to COVID-19 with overwhelmed healthcare system capacity and ongoing substantial community transmission, jurisdictions are faced with balancing the rapid roll-out of the COVID-19 immunization program to as many individuals as possible with ensuring the completion of a two-dose COVID-19 vaccine series as close as possible to recommended schedules. Options to maximize population health benefits are needed. The Management Options in [Section V.II](#) below summarizes evidence, considerations and guiding principles for jurisdictions to decide on how to roll out the immunization program as efficiently, effectively, and equitably as possible given their local epidemiological and vaccine supply contexts.
    - Model-based studies suggest population health benefits may be greater with a more balanced approach that does not withhold doses during early distribution in order to vaccinate more people as soon as possible, when early supplies of highly efficacious COVID-19 vaccines are constrained<sup>7</sup>.
    - Currently, no data on a maximum interval between doses or on medium- or long-term efficacy of COVID-19 vaccines are available. However, efficacy analyses in the Pfizer-BioNTech clinical trial included participants that received their second dose 19-42 days after their first dose, and the majority of participants in the Moderna clinical trial received their second dose between 21 to 42 days after the first. As a general vaccination principle, interruption of a vaccine series resulting in a greater than recommended interval between doses does not require restarting the series. Principles of immunology, vaccine science, and historical examples demonstrate that delays between doses do not result in a reduction in final antibody concentrations nor a reduction in durability of memory response for most multi-dose products. However, the follow-up time in COVID-19 vaccine clinical trials is short and it is currently unknown whether maximum protection will be attained until the complete vaccine series has been administered, and the duration of protection after the first dose is not known as most individuals in the trials received a second dose.
    - Follow up of vaccine effectiveness in individuals for whom the second dose is delayed or who have otherwise missed their second dose (e.g., missed a follow-up immunization appointment) will be very important to inform future recommendations

## 33 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

and ensure completion of the vaccine series as soon as possible. NACI does not recommend a one-dose COVID-19 vaccine schedule.

- NACI continues to recommend a complete two-dose COVID-19 vaccine series with the same vaccine product and will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.
  - Key populations in whom initial doses are prioritized are at increased risk of exposure to SARS-CoV-2 (e.g., due to living or occupational settings), and/or increased risk of severe disease and outcomes due to various biological (e.g., advanced age, pre-existing medical conditions) and social (e.g., low socioeconomic status, belonging to a racialized population) factors that may overlap. Any combination of these factors, as well as varying access to health care services, has the potential for disproportionate outcomes<sup>3</sup>
  - Expert stakeholders<sup>8</sup> and the general Canadian public<sup>9</sup> ranked the relative importance of COVID-19 immunization strategies in the context of limited vaccine supply as follows: 1) protect those most vulnerable, 2) protect healthcare capacity, 3) minimize spread, 4) protect critical infrastructure.
  - Congregate living settings that provide care for seniors (e.g., long-term care facilities) have experienced a large number of outbreaks associated with a high number of fatalities in Canada. Residents in these settings are at an increased risk of exposure to SARS-CoV-2 and residents are more likely to experience a combination of risk factors for severe COVID-19, including advanced age and pre-existing medical conditions. Therefore, if vaccine supplies are limited such that not all populations in Stage 1 can be offered vaccine, jurisdictions may consider prioritizing this population first for initial doses if it is logistically feasible to do so. Distinguishing between vaccine adverse events and symptoms of COVID-19 or complications of co-morbidities will be especially important in this population and testing for COVID-19 after vaccination may be appropriate if residents develop symptoms that are compatible with both COVID-19 and an AEFI. Receipt of a vaccine will not interfere with the results of molecular testing or antigen detection test for SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 PCR and rapid antigen detection tests can distinguish between SARS-CoV-2 infection and AEFIs.
  - Immunization strategies aimed at protecting healthcare capacity and other services essential for the functioning of society help minimize risks for those who take on a disproportionate burden to protect and serve the public. The public also benefits from the ongoing work of those who provide these services.
  - Given the ultra-low temperature storage and handling requirements for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine, vaccinating in centralized clinics such as in health care settings may be more feasible, although careful transportation of the product in the thawed state between +2 and 8°C is now possible.
  - Please refer to NACI's previous guidance on [Key populations for early COVID-19 immunization](#) and [Prioritization of key populations for COVID-19 immunization](#) for additional details on sequencing of key populations, including a comprehensive analysis of ethical, equity, feasibility and acceptability considerations.
- 2. NACI recommends that all individuals should continue to practice recommended public health measures for prevention and control of SARS-CoV-2 infection and transmission regardless of vaccination with COVID-19 vaccine, at this time. (*Strong NACI Recommendation*)**

### Summary of evidence and rationale

## 34 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- Currently, there is insufficient evidence on the duration of protection of COVID-19 vaccines and the effectiveness of COVID-19 vaccines in preventing asymptomatic infection and reducing transmission of SARS-CoV-2. There is preliminary descriptive evidence suggesting the Moderna COVID-19 vaccine may reduce asymptomatic infection, but the evidence is insufficient at this time to recommend discontinuation of public health measures. NACI will continue to monitor, and this recommendation may change as more evidence becomes available.
- There is emerging evidence on the decreased efficacy of COVID-19 vaccines against variants of concern.
- There is evidence to support the effectiveness of other recommended public health measures in pre-exposure and post-exposure scenarios, including physical distancing, masking, hand hygiene, as well as isolation and quarantine.
- Currently, there is no evidence on the use of COVID-19 vaccine for post-exposure prophylaxis.
- Federal, provincial/territorial, and local public health measures for the prevention and control of SARS-CoV-2 should continue to be followed.

**3. NACI recommends that a complete series with a COVID-19 vaccine may be offered to individuals in the authorized age group without contraindications to the vaccine who have had previously PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. In the context of limited vaccine supply, initial doses may be prioritized for those who have not had a previously PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection. (*Discretionary NACI Recommendation*)**

**Summary of evidence and rationale:**

- Testing for previous SARS-CoV-2 infection is not needed prior to COVID-19 vaccination.
- Currently, there is a lack of evidence on potential differences in vaccine efficacy or safety between those with and without prior evidence of SARS-CoV-2 infection. In COVID-19 vaccine clinical trials to date, individuals with PCR-confirmed SARS-CoV-2 were excluded and there were only a small number of trial participants with serologic evidence of previous infection (IgG+) who had confirmed symptomatic COVID-19 during the trials, therefore efficacy in this population is uncertain.
- The immune response to SARS-CoV-2, including duration of immunity, is not yet well-understood. Reinfections with SARS-CoV-2 have been reported and research to establish the severity, frequency, and risk factors of reinfection with SARS-CoV-2 is ongoing.
- In the context of limited supply, to allow for the protection of a larger number of at-risk individuals, vaccination with a COVID-19 vaccine may be delayed for 3 months following a PCR-confirmed infection, as reinfections reported to date have been rare within the first three months following infection. However, if challenging from a feasibility perspective, jurisdictions may elect to disregard prior PCR-confirmed SARS-CoV-2 infection status and vaccinate everyone in a given target group.
- As a precautionary measure and in light of the need to be able to monitor for COVID-19 vaccine adverse events without potential confounding from symptoms of COVID-19 or other co-existing illnesses, and to minimize the risk of transmission of COVID-19 at an immunization venue, NACI recommends that it is prudent to wait until all symptoms of an acute illness are completely resolved before vaccinating with COVID-19 vaccine, as well as ensuring that the individual is no longer considered infectious based on current criteria.

***NACI also makes the following recommendations for COVID-19 immunization in some specific populations who were either excluded from or were represented by small numbers of participants in clinical trials. Vaccine may be offered to some individuals in these populations in some circumstances on a case-by-case basis with a risk-benefit analysis (where the risk of exposure and/or severe COVID-19 disease outweighs the risk of vaccination), and with transparency about the insufficiency of evidence. Preference for mRNA COVID-19 vaccine (as outlined in Recommendation #1, above), if available, also applies to the populations described below. These recommendations may change as more evidence becomes available.***

***Immunosuppressed persons***

4. **NACI recommends that a complete COVID-19 vaccine series may be offered to individuals who are immunosuppressed due to disease or treatment in the authorized age group if a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual, and if informed consent includes discussion about the absence of evidence on the use of COVID-19 vaccines in this population and the possibility that individuals who are immunosuppressed may have a diminished immune response to any of the authorized COVID-19 vaccines. (*Discretionary NACI Recommendation*)**

**Summary of evidence and rationale**

- Currently, there is limited evidence that immunosuppression is an independent risk factor for severe COVID-19, though evidence is evolving.
- Currently, there are no data on COVID-19 vaccination in individuals who are immunosuppressed. Participants in the COVID-19 vaccine clinical trials only included individuals who were not immunosuppressed, such as those with stable infection with human immunodeficiency virus (HIV), and those not receiving immunosuppressive therapy during the trial.
- No safety signals of concern have been noted to date in non-immunosuppressed participants with an immunocompromising condition (e.g., stable HIV infection) included in the clinical trials.
- The relative degree of immunodeficiency in individuals who are immunocompromised is variable depending on the underlying condition, the progression of disease and use of medications that suppress immune function. Therefore, the balance of benefits and risks must be made on a case-by-case basis.
- Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressant therapy, may have a diminished immune response to the vaccine.
- In general, non-replicating vaccines may be administered to immunocompromised people because the antigens in the vaccine cannot replicate. However, the magnitude and duration of vaccine-induced immunity are often reduced. It is currently unknown whether immunocompromised individuals will be able to mount an immune response to the authorized COVID-19 vaccines.
- People living with HIV who are considered immunocompetent may be vaccinated.
- Active surveillance in these vaccine recipients is strongly encouraged. NACI will monitor the evidence as it evolves, and update recommendations as needed.

Refer to Immunization of Immunocompromised Persons in the CIG, Part 3 – Vaccination of Specific Populations for definitions and additional general information.

***Persons with an autoimmune condition***

5. **NACI recommends that a complete vaccine series with a COVID-19 vaccine may be offered to individuals with an autoimmune condition in the authorized age group if a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual, and if informed consent includes discussion about the insufficiency of evidence on the use of COVID-19 vaccines in these populations. (*Discretionary NACI Recommendation*)**

**Summary of evidence and rationale**

- Currently, there is limited evidence that having an autoimmune condition is an independent risk factor for severe COVID-19, though evidence is evolving.
- Currently, there are very limited data on COVID-19 vaccination in individuals who have an autoimmune condition. Although participants with autoimmune conditions who were not immunosuppressed were not excluded from trials, they constitute a very small proportion of trial participants and represent a very narrow range of autoimmune conditions.
- The spectrum of autoimmune conditions is diverse. The relative degree of autoimmunity in individuals with autoimmune conditions is variable depending on the underlying condition, the severity and progression of disease, and use of medications that impact immune function. Therefore, the balance of benefits and risks must be made on a case-by-case basis.
- Other applications of mRNA technologies have been for the treatment of cancer, which requires an immune response directed against an individual’s cancer cells. This raised the theoretical concern that mRNA vaccines for infectious diseases would behave similarly, eliciting inflammation and possibly exacerbating existing autoimmune diseases. Current applications of mRNA technology for COVID-19 vaccines have been optimized to reduce this risk; however, further evaluation is needed.
- Active surveillance in these vaccine recipients is strongly encouraged. NACI will monitor the evidence as it evolves, and update recommendations as needed.

Refer to [Immunization in Persons with Chronic Diseases](#) in the CIG, Part 3 – Vaccination of Specific Populations for additional general information on autoimmune conditions.

***Pregnancy and Breastfeeding***

6. **NACI recommends that a complete vaccine series with a COVID-19 vaccine may be offered to pregnant individuals in the authorized age group if a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual and the fetus, and if informed consent includes discussion about the absence of evidence on the use of COVID-19 vaccines in this population. (*Discretionary NACI Recommendation*)**
7. **NACI recommends that a complete vaccine series with a COVID-19 vaccine may be offered to individuals in the authorized age group who are breastfeeding if a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual and the infant, and if informed consent includes discussion about the absence of evidence on the use of COVID-19 vaccines in this population. (*Discretionary NACI Recommendation*)**

**Summary of evidence and rationale**

- The evidence of pregnancy as an independent risk factor for severe COVID-19 is evolving.
- Currently, there are no data on the safety and efficacy of COVID-19 vaccines in pregnancy or during breastfeeding. Pregnant or breastfeeding individuals were excluded from the mRNA and viral vector COVID-19 vaccine clinical trials.
- Currently, there are no data to inform outcomes of inadvertent administration of COVID-19 vaccine to pregnant individuals or their developing fetus in clinical trials. Outcomes in participants who became pregnant during the clinical trials and fetal outcomes will be reported through registries and NACI will reconsider recommendations when these data become available.
- It is unknown whether the vaccines are excreted in human milk, but there are no data on outcomes in breastfeeding individuals or their breastfed infants. There have been no theoretical concerns about these vaccines in breastfeeding individuals or their breastfed infants.
- Currently, there are limited data on the safety of COVID-19 vaccine from animal developmental and reproductive toxicity studies. In rats that received the Moderna COVID-19 vaccine prior to or during gestation, no safety concerns regarding female reproduction, fetal/embryonal development, or postnatal development were demonstrated. Developmental and Reproductive Toxicity (DART) animal studies for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine and AstraZeneca COVID-19 vaccine are ongoing.
- Individuals who are pregnant, breastfeeding, or of reproductive age may be at increased risk of exposure to SARS-CoV-2 (e.g., healthcare or essential workers) and/or at increased risk of severe COVID-19 disease (e.g., due to pre-existing medical condition, body mass index of 40 or more) and may wish to be vaccinated despite the lack of evidence of COVID-19 vaccination in pregnancy or during breastfeeding in order to protect themselves. Therefore, the balance of benefits and risks must be made on a case-by-case basis.
- There is currently no evidence to guide the time interval between the completion of the COVID-19 vaccine series and conception. In the face of scientific uncertainty, it may be prudent to delay pregnancy by 28 days or more after the administration of the complete two-dose vaccine series of a COVID-19 vaccine. A COVID-19 vaccine may be administered anytime after pregnancy.
- Individuals who become pregnant during their vaccine series or shortly thereafter should not be counselled to terminate pregnancy based on having received a COVID-19 vaccine.
- If pregnancy is determined after initiation of the vaccination series, completion of the series may be delayed until after pregnancy, unless risk factors for increased exposure or severe COVID-19 are present and informed consent for vaccination is obtained as above. NACI also encourages additional research and surveillance of COVID-19 vaccination in pregnancy.
- Eligible individuals should be offered a complete vaccine series with an authorized COVID-19 vaccine post-partum and prior to attempting pregnancy so that the recommended interval between completion of the vaccine series and conception is maintained.
- Vaccine recipients and health care providers are encouraged to report COVID-19 vaccine during pregnancy or breastfeeding to the local public health authority as well as to the vaccine manufacturer for follow-up. Active surveillance in these vaccine recipients is strongly encouraged. NACI will monitor the evidence as it evolves, and update recommendations as needed.

Refer to [Immunization in Pregnancy and Breastfeeding](#), Part 3 – Vaccination of Specific Populations of the CIG for additional general information.

### **Children and Adolescents**

**8. NACI recommends that COVID-19 vaccines should not be offered routinely to individuals who are not in the authorized age group. (*Strong NACI Recommendation*).**

- a. **However, a complete vaccine series with a Pfizer-BioNTech may be offered to individuals 12-15 years of age who are at very high risk of severe outcomes of COVID-19 (e.g., due to a pre-existing medical condition known to be associated with increased risk of hospitalization or mortality) or are at increased risk of exposure (e.g., due to living in a congregate care facility), if a risk assessment deems that the benefits outweigh the potential risks for the individual, and if informed consent with the individual and the parent or guardian includes discussion about the insufficiency of evidence on the use of COVID-19 vaccines in this population. (*Discretionary NACI Recommendation*)**

### **Summary of evidence and rationale**

- Evidence to date suggests that in general, children infected with SARS-CoV-2 are not at increased risk of severe disease.
- Evidence on COVID-19 vaccination in those less than 12 years of age is absent, and only limited clinical data on the safety and efficacy of the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine in those aged 12 to 15 years is available. The Moderna COVID-19 vaccine and AstraZeneca COVID-19 vaccine clinical trials have to date only included adults 18 years of age and older.
- Evidence on the increased risk of severe COVID-19 disease in individuals with certain medical conditions (e.g., heart failure, diabetes, liver disease, chronic kidney disease) exists<sup>10</sup> and the list of these medical conditions is evolving. For adolescents with certain pre-existing medical conditions compounded by an increased risk of exposure to SARS-CoV-2 (e.g., due to living in a congregate setting such as a group home), the balance of risks and benefits of vaccination with a COVID-19 vaccine must be made on a case-by-case basis.
- Active surveillance in these vaccine recipients is strongly encouraged. NACI will monitor the evidence as it evolves, and update recommendations as needed.

### **NACI continues to recommend the following:**

- Routine immunization programs and immunization with other vaccines recommended by NACI should continue during the COVID-19 pandemic with mitigation of risks of COVID-19 transmission during the immunization process as outlined in the [Interim guidance on continuity of immunization programs during the COVID-19 pandemic](#).
- Clinical trials assessing COVID-19 vaccines should continue to be encouraged to include individuals with potential vulnerabilities to disease related to biological (e.g., pre-existing medical conditions, frailty, pregnancy and breastfeeding, immunocompromised), and social (e.g., residence in long term care facilities or crowded/remote locations, belonging to a racialized population, occupation) factors to ensure that vaccine options are informed by robust safety, immunogenicity, and efficacy data as outlined in NACI's guidance on [Research Priorities for COVID-19 Vaccines to Support Public Health Decisions](#)

## 39 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- In addition to ongoing vaccine pharmacovigilance activities in Canada with Phase 4 clinical trials and post-marketing studies, additional research and surveillance of COVID-19 vaccination, particularly in populations not currently included in clinical trials (e.g., pregnant, breastfeeding, immunosuppressed, seniors living in congregate care settings, children and adolescents) is recommended. Furthermore, NACI recommends the continuation of clinical trials and ongoing follow-up of participants for as long as it is ethically feasible to determine the level of immunity needed to prevent disease, duration of protection, efficacy in different sub-populations, and medium- and long-term safety.

Refer to [Vaccine Safety and Pharmacovigilance](#) in the CIG, Part 2 – Vaccine Safety for additional information.

**NACI continues to recommend the following elements to guide ethical decision-making,** as outlined in [NACI's guidance on Key Populations for Early COVID-19 Immunization](#):

- Efforts should be made to increase access to immunization services to reduce health inequities without further stigmatization or discrimination, and to engage systemically marginalized populations and racialized populations in immunization program planning.
- Jurisdictions should ensure close and rapid monitoring of safety, effectiveness, and coverage of the vaccines in different key populations, as well as effective and efficient immunization of populations in hardly reached, remote and isolated communities.
- Efforts should be made to improve knowledge about the benefits of vaccines in general and of COVID-19 vaccines specifically once available, address misinformation, and communicate transparently about COVID-19 vaccine allocation decisions.

## V.I MANAGEMENT OPTIONS FOR COVID-19 VACCINES AUTHORIZED FOR USE IN CANADA

There are currently three authorized COVID-19 vaccines in Canada for the prevention of symptomatic COVID-19 that use two different vaccine platforms. To assist with the decision on which vaccine to offer to different populations or groups, a comparison of the relative merits of both have been summarized in Table 4 below.

**Table 4. Management options for types of COVID-19 vaccines authorized for use in Canada**

Factor for consideration	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)	
	mRNA COVID-19 Vaccines	Non-replicating viral vector COVID-19 Vaccine
Efficacy	<b>Efficacy against symptomatic illness after dose 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pfizer-BioNTech and Moderna mRNA vaccines have high short-term efficacy (approximately 94%).</li> <li>Data suggests the Pfizer/BioNTech vaccine is 95% efficacious in individuals ≥65 years of age.</li> <li>Data suggests the Moderna vaccine is 86% efficacious in individuals ≥65 years of age.</li> </ul>	<b>Efficacy against symptomatic illness after dose 2</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AstraZeneca SD/SD vaccine is 62% efficacious in participants 18 to 64 years of age.</li> <li>Data are insufficient to determine the efficacy of the AstraZeneca vaccine in individuals ≥65 years of age.</li> <li>The interval between the first and second dose of the AstraZeneca vaccine may impact efficacy of the vaccine, with lower efficacy if the interval is less than 12 weeks.</li> </ul>
	<b>Efficacy against asymptomatic infection</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>A preliminary analysis of limited data in an ongoing trial suggests the Moderna COVID-19 vaccine may be efficacious in preventing asymptomatic infection, however data is still being collected and the final analysis is not complete. There is no data on asymptomatic infection for Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine.</li> </ul>	<b>Efficacy against asymptomatic infection</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>An exploratory ad hoc analysis of limited data suggests the AstraZeneca vaccine may not be efficacious in preventing asymptomatic infection.</li> </ul>
	<b>Re-vaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>It is not yet clear if booster doses (e.g., annual vaccination) will be required to provide long-term protection against symptomatic COVID-19 disease, in particular with the emergence of variants of concern.</li> <li>Re-vaccinating those who initially received an mRNA vaccine with the same or another mRNA vaccine is thought to be safe and effective.</li> <li>The efficacy and safety of re-vaccinating those who initially received mRNA vaccine with a different COVID-19 vaccine are unknown at this time.</li> </ul>	<b>Re-vaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>It is not yet clear if booster doses (e.g., annual vaccination) will be required to provide long-term protection against symptomatic COVID-19 disease, in particular with the emergence of variants of concern</li> <li>Re-vaccination with a booster dose of the AstraZeneca vaccine may reduce vaccine effectiveness.</li> <li>The efficacy and safety of re-vaccinating those who initially received AstraZeneca vaccine with a different COVID-19 vaccine are unknown at this time.</li> </ul>

41 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Factor for consideration	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)	
	mRNA COVID-19 Vaccines	Non-replicating viral vector COVID-19 Vaccine
<b>Immunogenicity</b>	<b>Humoral response</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Humoral responses for both mRNA COVID-19 vaccines peaked after a second dose, including elicitation of neutralizing antibodies. However, as a correlate of protection is not known, these humoral responses cannot be interpreted as corresponding with protection.</li> <li>Humoral responses had similar trends in individuals 18 to 55 years of age and individuals 65 to 85 years of age.</li> </ul>	<b>Humoral response</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Humoral responses peaked after a second dose, including elicitation of neutralizing antibodies, for seronegative vaccine recipients. For seropositive vaccine recipients, humoral responses peaked at the first dose and maintained or decreased at the second dose.</li> <li>For the AstraZeneca vaccine, humoral responses were lower in individuals ≥65 years of age and older, compared to individuals 18 to 64 years of age in unpublished data presented to NACI. Conflicting results have been shown for other age groups in recently published data<sup>11</sup>.</li> <li>However, as a correlate of protection is not known, these humoral responses cannot be interpreted as corresponding with vaccine protection.</li> </ul>
	<b>Cellular response</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Both mRNA vaccines have been shown to produce a cellular immune response by one to two weeks after administration of a second dose.</li> <li>Increases in cellular immune responses were seen in both younger and older adults.</li> <li>As no immunological correlate of protection has been determined for SARS-CoV-2, these cellular responses cannot be interpreted as corresponding with vaccine protection.</li> </ul>	<b>Cellular response</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>AstraZeneca vaccine has been shown to produce cellular immune responses that did not appear to increase after the second dose.</li> <li>Cellular immune responses do not appear to differ between age groups.</li> <li>As no immunological correlate of protection has been determined for SARS-CoV-2, these cellular responses cannot be interpreted as corresponding with vaccine protection.</li> </ul>
<b>Safety</b>	<b>Technology</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>mRNA vaccines use a new technology (which has been studied in experimental vaccines); however, all COVID-19 vaccines undergo the same rigorous review and approval process as routine vaccines.</li> </ul>	<b>Technology</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Viral vector vaccines use a relatively new technology (the authorized Ebola vaccine uses this technology); however, all COVID-19 vaccines undergo the same rigorous review and approval process as routine vaccines.</li> </ul>
	<b>Safety Signals</b>	<b>Safety Signals</b>

42 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Factor for consideration	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)	
	mRNA COVID-19 Vaccines	Non-replicating viral vector COVID-19 Vaccine
	<ul style="list-style-type: none"> <li>There have been no serious safety signals identified with either mRNA vaccine.</li> <li>For both vaccines, some solicited adverse events are reported to be very common (defined as 10% or more) among vaccine recipients; however, they are mild or moderate and transient, resolving within a few days. These include: pain at the injection site, fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain, and fever. Some adverse events, including fever, are more frequent after the second dose.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>There have been no serious safety signals identified with the AstraZeneca vaccine.</li> <li>Some solicited adverse events are reported to be very common (defined as 10% or more) among vaccine; however, they are mild or moderate and transient, resolving within a few days. These include: pain at the injection site, fatigue, headache, muscle pain, chills, joint pain, and fever. Some adverse events are less frequent after the second dose.</li> </ul>
<b>Ethics and Equity</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mRNA vaccines have high short-term efficacy in all authorized age groups and Canada anticipates to have enough doses of mRNA vaccines for every individual in Canada in 2021.</li> <li>Vaccines that are more efficacious may be directed to those who are most at risk of severe disease and exposure to limit the exacerbation of existing inequities.</li> <li>The impact of not offering a less efficacious vaccine earlier to populations who would otherwise have to wait to receive an mRNA vaccine in areas with a high risk of transmission and infection, should take into consideration trust, justice, and the risk of doing harm vs good.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offering any COVID-19 vaccine to those who would otherwise have to wait to receive one could enhance equity.</li> <li>If protection against COVID-19 disease cannot be boosted for those that received a lower efficacy vaccine first, significant inequities could be created for those who receive the AstraZeneca vaccine compared to mRNA vaccines, depending on which population groups received the AstraZeneca vaccine.</li> <li>The AstraZeneca vaccines may offer an option for individuals who are allergic to mRNA vaccine ingredients or their containers. The impact of offering a less efficacious vaccine earlier to some populations should take into consideration trust, justice and the risk of doing harm vs good.</li> </ul>
<b>Feasibility</b>	<p><b>Vaccine schedule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Both mRNA vaccines are given as a two-dose series.</li> <li>The mRNA vaccines have an authorized schedule of 21 or 28 days between dose one and dose two. NACI recommends a complete vaccine series be administered according to these schedules, but the interval between doses can be extended, preferably within 6 weeks, under exceptional circumstances of reduced vaccine supply and ongoing transmission. This could allow for more individuals to receive one dose of the vaccine and have some protection against symptomatic COVID-19 disease.</li> </ul> <p><b>Storage requirements</b></p>	<p><b>Vaccine schedule</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The AstraZeneca vaccine is given as a two-dose series.</li> <li>The interval between the first and second dose of the AstraZeneca vaccine seems to impact efficacy of the vaccine, with lower efficacy if the interval is less than 12 weeks.</li> <li>A longer interval could allow for more individuals to receive one dose of the vaccine and have some protection against symptomatic COVID-19 disease.</li> </ul> <p><b>Storage requirements</b></p>

43 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Factor for consideration	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)	
	mRNA COVID-19 Vaccines	Non-replicating viral vector COVID-19 Vaccine
	<ul style="list-style-type: none"> <li>The mRNA vaccines have more challenging transport and storage requirements, requiring frozen or ultra-frozen cold chains. Efforts are underway to address these logistical complexities. The storage requirements for these vaccines increase the logistical complexity of offering these vaccines in some venues to increase access for various populations.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>The AZ vaccine is easier to transport, store and handle than mRNA vaccines, and as a result, could be easier to use for wider distribution via pharmacies and primary healthcare providers.</li> <li>The AstraZeneca vaccine requires storage and transport at +2 to +8°C, which uses standard cold chain infrastructure widely available in provinces and territories.</li> <li>The storage requirements for this vaccine could increase access to the vaccine for some populations.</li> </ul>
<b>Acceptability</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>It is possible that individuals will favor mRNA vaccines since they have higher proven efficacy.</li> <li>Fewer cases of COVID-19 are expected after vaccination with a vaccine with high efficacy. The relatively low incidence of cases post-vaccination could positively affect acceptability of COVID-19 vaccines and vaccines in general.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>It is possible that individuals will favor the AstraZeneca vaccine if it offers an earlier opportunity to receive a COVID-19 vaccine and is more convenient to access if it is available at more convenient locations due to ease of transport, storage and handling.</li> <li>A greater number of COVID-19 cases are expected after vaccination with a vaccine that has lower efficacy. The relatively higher incidence of cases post-vaccination could negatively affect the public's acceptability of COVID-19 vaccines and vaccines in general.</li> </ul>
	<p><b>Concerns about vaccine safety and effectiveness are the two most cited reasons for vaccine refusal<sup>12</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In a survey of Canadians conducted between December 16 and 22, 2020<sup>13</sup>, the following results were reported:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Intention to get vaccinated when it becomes available and recommended is similar for a safe vaccine vs. an effective vaccine (65% vs 63% agreed, n=2,125)</li> <li>For those who will wait to get the vaccine once it is available: 80% will wait to ensure the safety of the vaccine, 64% will wait to ensure the effectiveness of the vaccine (n=691)</li> </ul> </li> <li>In a survey of health care providers conducted on Dec 4-13, 2020<sup>14</sup>, the most important factors reported to influence the decision to receive vaccine were vaccine safety (95.5%), followed by vaccine effectiveness (86.7%)% (n=14,336)</li> </ul>	

## V.II MANAGEMENT OPTIONS FOR COVID-19 IMMUNIZATION PROGRAM ROLL-OUT IN THE CONTEXT OF LIMITED SUPPLY

In the context of limited, uncertain, sequential shipments of COVID-19 vaccine supply; significant morbidity and mortality due to COVID-19 with overwhelmed healthcare system capacity and ongoing substantial community transmission of SARS-CoV-2, jurisdictions are faced with balancing logistical considerations for the rapid roll-out of the immunization program to as many individuals as possible with ensuring the completion of the two-dose COVID-19 vaccine series as close as possible to the recommended immunization schedules. Options to maximize population health benefits are needed. Strategies and recommendations of other countries and national immunization technical advisory groups (NITAGs) to date in this context are summarized in Table 5.

**Table 5. International strategies and recommendations for COVID-19 immunization program roll-out in the context of limited vaccine supply**

Organization	Strategy or Recommendation
<u>Strategic Advisory Group of Experts on Immunization</u> <sup>15</sup> (SAGE, World Health Organization)	-COVID-19 vaccines should be given according to recommended intervals unless exceptional circumstances of vaccine supply constraints and epidemiologic settings warrant a delay in the second dose. -"Countries experiencing exceptional epidemiological circumstances may consider delaying for a short period the administration of the second dose as a pragmatic approach to maximizing the number of individuals benefiting from a first dose while vaccine supply continues to increase. WHO's recommendation at present is that the interval between doses may be extended up to 42 days on the basis of currently available clinical trial data."
<u>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</u> <sup>16</sup> (JCVI, United Kingdom)	-"...vaccinating more people with the first dose is prioritised above offering others their second dose, to maximise benefits from the vaccination programme in the short term." -"For the Pfizer-BioNTech vaccine, the second vaccine dose can be offered between 3 to 12 weeks after the first dose." -"There are some data from the AstraZeneca vaccine trials suggesting that extending the time to the second dose may be better than having the second dose earlier." -"Skipping the second dose is not advised, as the second dose may be important for longer lasting protection, however exact durations of protection are currently unknown."
<u>Centers for Disease Control</u> <sup>17</sup> (CDC, United States)	-The second dose of authorized COVID-19 mRNA vaccines should be administered as close as possible to the recommended interval within a grace period of $\leq 4$ days from the recommended date for the second dose to be considered valid. "However, there is no maximum interval between the first and second dose for either vaccine."
<u>Food and Drug Administration</u> <sup>18</sup> (FDA, United States)	-Changes to the authorized dosing or schedules of COVID-19 vaccines at this time is "premature and not rooted solidly in the available evidence. Without appropriate data supporting such changes... we run a significant risk of placing public health at risk."

45 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

The following Management Options Table summarizes the considerations for mRNA COVID-19 vaccines (including available evidence) with decision points below to guide provinces and territories in the roll out of an effective, efficient, and equitable COVID-19 immunization program in their local epidemiological and vaccine supply contexts.

**Table 6. Management Options Table for mRNA COVID-19 immunization program roll-out in the context of limited mRNA vaccine supply**

Options to distribute initial doses of mRNA COVID-19 vaccine	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)
<p>Distribute all of the initial doses of mRNA COVID-19 vaccine without assurance that initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval.</p> <p>This will maximize the number of individuals receiving a first dose of vaccine, but the administration of a second dose may be delayed depending on subsequent shipments of vaccine.</p>	<p><b>Epidemiology</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-The epidemiology of COVID-19 and healthcare capacity varies across the country, with significant morbidity and mortality and ongoing community transmission in some jurisdictions, including increasing numbers of cases and outbreaks in high-risk settings and overwhelmed healthcare systems.</li> <li>-There is currently insufficient evidence to support the efficacy of authorized vaccines to prevent asymptomatic infection or transmission.</li> <li>-There is a theoretical risk of increased pressure that would allow for the development of a vaccine resistant strain in people who are partially immunized (i.e., where individuals do not receive a second dose for a prolonged period of time), especially in the context of high transmission. However, this risk is reduced by a high short-term efficacy of a single dose of vaccine.</li> <li>-There is no conclusive evidence on the protection of either one or two doses of currently authorized vaccines against potential new variants of the virus.</li> </ul> <p><b>Efficacy/Effectiveness</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Vaccine efficacy of one dose against symptomatic COVID-19 disease calculated from 14 days after dose 1 (excluding the 14 days after dose 1 while the immune response is being generated or when the virus may be incubating) has been found to be 92.3% for the Pfizer-BioNTech vaccine (95% CI: 69 to 98%) and 92.1% for the Moderna vaccine (95% CI, 68.8 to 99.1%). However, these analyses should be interpreted with caution due to limited numbers and narrow window of follow-up time (as small as one week).</li> <li>-Duration of protection of the first dose is unknown, so breakthrough disease may begin to occur before the second dose is given, as the interval between doses is extended.</li> <li>- Efficacy analyses in the Pfizer-BioNTech clinical trial included participants that received their second dose within 19-42 days after their first dose, and the majority of participants in the Moderna clinical trial received their second dose between 21 to 42 days after the first.</li> </ul> <p><b>Immunogenicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Two-dose series of authorized vaccines demonstrate a higher response following the 2<sup>nd</sup> dose (prime-boost phenomenon).</li> <li>-The immune response of a delayed second dose for the authorized vaccines is unknown.</li> </ul>

Options to distribute initial doses of mRNA COVID-19 vaccine	<b>Considerations</b> <i>(Summary of available evidence and issues for consideration)</i>
	<p>-With vaccines for other vaccine preventable diseases (VPDs), immune response is either similar or improved when the second dose is administered after a longer interval.</p> <p>- Principles of immunology, vaccine science, and historical examples demonstrate that delays between doses do not result in a reduction in final antibody concentrations nor a reduction in durability of memory response for most multi-dose products.</p> <p><b>Ethics*</b></p> <p>-An individual's ability to make an informed choice may be limited in the face of uncertainty in protection and supply with this option.</p> <p>-The balance of risks and benefits may favour this option if the certainty of evidence evolves to suggest comparative protection with a single dose, delayed second dose, or interchangeability of vaccines, especially in the context of high disease burden. This option could potentially achieve Canada's pandemic response goal to minimize serious illness and overall deaths while minimizing societal disruption as a result of the COVID-19 pandemic, more quickly, at least in the short-term. However, more research is encouraged.</p> <p><b>Equity</b></p> <p>-This option may provide greater access to vaccine for a greater number of individuals identified as high risk key populations, <sup>19, 20</sup> providing short-term protection, which could increase equity when local disease burden is high. However, if protection becomes inadequate while these individuals are awaiting a second dose and subsequent supply is delayed or insufficient, this puts key populations at risk of disease.</p> <p><b>Feasibility</b></p> <p>-If there is uncertainty in successive vaccine supply, jurisdictions may not feasibly be able to provide a second dose, may need to provide the second dose at an extended interval with the same vaccine product, or provide the second dose with another mRNA vaccine (assuming availability). No evidence on the interchangeability of vaccines exists.</p> <p>-It may be more feasible to distribute all vaccine doses due to storage requirements and security of reserved doses. However, follow up for vaccination with a second dose may be more challenging.</p> <p><b>Acceptability</b></p> <p>-Individuals who view holding vaccine doses in freezers to deliver a second dose on schedule to some people while others remain unvaccinated may find this option more acceptable.</p> <p>Given uncertainties around the impact of the extended interval, if the rationale for this option is not communicated clearly and transparently it may:</p> <p>-negatively impact public trust in the COVID-19 immunization program, the COVID-19 response, and vaccines in general</p> <p>-perpetuate perceptions that certain populations are exposed to an experimental approach</p>

47 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Options to distribute initial doses of mRNA COVID-19 vaccine	Considerations (Summary of available evidence and issues for consideration)
	<p>-increase vaccine hesitancy for COVID-19 vaccines and vaccines in general, especially if individuals vaccinated with one dose get disease due to insufficient protection</p>
<p>Distribute initial doses of mRNA COVID-19 vaccine in a manner that ensures all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval (e.g., reserve or stagger doses).</p> <p>This may result in fewer individuals who will receive the first dose of vaccine early on in the roll out of the immunization program.</p>	<p><b>Epidemiology</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-The epidemiology of COVID-19 and healthcare capacity varies across the country, with significant morbidity and mortality and ongoing community transmission in some jurisdictions, including increasing numbers of cases and outbreaks in high-risk settings and overwhelmed healthcare systems.</li> <li>-There is currently insufficient evidence to support the efficacy of authorized vaccines to prevent asymptomatic infection or transmission.</li> <li>-There is no conclusive evidence on the protection of either one or two doses of currently authorized vaccines against potential new variants of the virus.</li> </ul> <p><b>Efficacy/Effectiveness</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Published data show efficacy against symptomatic COVID-19 disease after 2 doses of vaccine in individuals without prior SARS-CoV-2 infection to be 95% (95% CI, 90.3 to 97.6%) at least 7 days after the second dose for the Pfizer-BioNTech vaccine and 94.1% (95% CI, 89.3 to 96.8%) beginning 14 days after the second dose for the Moderna vaccine.</li> <li>-The duration of protection for a two-dose vaccine series is known for up to 14 weeks after the second dose and studies in this population who received two doses are ongoing.</li> <li>-Efficacy analyses in the Pfizer-BioNTech clinical trial included participants that received their second dose within 19-42 days after their first dose, and the majority of participants in the Moderna clinical trial received their second dose between 21 to 42 days after the first.</li> </ul> <p><b>Immunogenicity</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Two-dose series of authorized vaccines demonstrate a higher response following the second dose (prime/boost phenomenon).</li> <li>-Humoral responses for both mRNA COVID-19 vaccines peak after a second dose. However, as a correlate of protection is not known, these humoral responses cannot be interpreted as corresponding with vaccine efficacy or effectiveness.</li> </ul> <p><b>Ethics<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-An individual's ability to make an informed choice is comparatively better with more certainty of evidence and ability to get vaccinated with a 2<sup>nd</sup> dose on schedule with this option.</li> <li>- However, it will take longer to vaccinate a larger number of individuals with at least one dose of vaccine and therefore the risk remains for morbidity and mortality of unvaccinated individuals in the short-term while they await the first dose of vaccine.</li> </ul>

48 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Options to distribute initial doses of mRNA COVID-19 vaccine	Considerations <i>(Summary of available evidence and issues for consideration)</i>
	<p><b>Equity</b>            -Given the current state of evidence, this option is based on the best known evidence of achieving maximum protection for those vaccinated in the high-risk key populations and is consistent with the authorized schedule. However, if initial supply is not sufficient to vaccinate all individuals in these groups, health equity principles may be undermined especially when local disease burden is high and there is some evidence of short-term protection with one dose of vaccine.</p> <p><b>Feasibility</b>            -Reserving doses may be less feasible initially due to storage and concerns regarding security of reserved doses. However, follow-up for a scheduled second dose may be more feasible.</p> <p><b>Acceptability</b>            -Individuals who are expecting a complete two-dose vaccine series according to the recommended schedule will find this option more acceptable.            -If the rationale for this option is not communicated clearly and transparently, it may have a negative impact on public trust due to a perception that only a small number of individuals are getting preferential access despite availability of additional doses.</p>

<sup>a</sup> Please see Appendix C for a thorough ethical analysis of options for the delivery of a second dose of COVID-19 vaccine in the context of a limited vaccine supply, with the application of the EEFA Framework <sup>2</sup>.

**Decision points**

For either option presented in Table 6, various decision points will need to be assessed.

- Jurisdictions will need to determine the best course of action for the most effective, efficient, and equitable COVID-19 immunization program roll-out in the context of limited vaccine supply based on their:
  - local epidemiology
  - healthcare capacity
  - logistical contexts and ability to appropriately implement the chosen option
  - security of vaccine supply (including certainty and timeliness of subsequent vaccine supply, weather implications for delivery etc.)
  - ability to vaccinate high risk key populations identified by NACI to receive initial doses of COVID-19 vaccine <sup>19, 20</sup>
  - ability to clearly communicate the immunization roll-out plan to individuals being vaccinated and the population as a whole

## 49 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- ability to evaluate the chosen option, detect issues, and modify strategies quickly to ensure maximum effectiveness
- legal implications.
- Transparency in decision-making and communication of rationale for all stakeholders including vaccine recipients will be vital to foster continued trust.
- Follow up of vaccine effectiveness in individuals for whom the second dose is delayed or who have otherwise missed their second dose (e.g., missed a follow-up vaccination appointment) will be very important to inform future recommendations and ensure completion of the vaccine series as soon as possible.
- Research and evaluation is needed for the option chosen.
- Options and recommendations may change as more evidence (e.g., effectiveness and duration of protection from the first dose of COVID-19 vaccine) emerges and certainty and quantity of vaccine supply increase.

## VI. RESEARCH PRIORITIES

COVID-19 disease and associated vaccines are novel; therefore, research is warranted in many areas. Research to address the following outstanding questions (not ordered in terms of importance) is encouraged, drawing from both short-term and long-term data, where available:

### New and Emerging Research Priorities

#### **Efficacy, Effectiveness, Immunogenicity and Safety**

1. What is the population effectiveness (against infection/transmission, hospitalization and death) and medium and long-term duration of protection of a single dose or a complete series of each COVID-19 vaccine approved in Canada?
2. What is the efficacy, effectiveness, immunogenicity, and safety of COVID-19 vaccines across diverse population groups (e.g., adults of advanced age, those with high-risk medical conditions including autoimmune conditions and transplant recipients, individuals with social or occupational vulnerabilities, individuals who are pregnant or breastfeeding, children/adolescents, frailty)?
3. What is the efficacy, effectiveness, immunogenicity and safety of COVID-19 vaccines in individuals who have had a previous laboratory evidence of SARS-CoV-2 infection?
  - a. Is there a discernable difference between seronegative and seropositive people in any of the above parameters?
  - b. Does previous exposure to SARS-COV-2 impact efficacy, effectiveness, immunogenicity or safety of COVID-19 vaccines?
  - c. Can a single-dose vaccine series be as effective and safe in individuals with previously proven COVID-19 disease?
  - d. Are there any emerging safety signals with COVID-19 immunization that are not predicted by the current understanding of the safety profile of similar vaccines?
  - e. Does vaccination following prior SARS-CoV-2 infection or vaccination of SARS-CoV-2 naïve individuals elicit enhanced or altered disease upon subsequent infection by SARS-CoV-2 or other endemic coronaviruses?
4. What is the correlate of protection for SARS-CoV-2? How are immune responses induced by natural infection similar or different from those induced by vaccines against COVID-19? Is SARS-CoV-2 natural infection (symptomatic or asymptomatic) associated with protection against re-infection or severe disease?
5. Further immunological evidence is needed in the following areas to inform efficacy predictions:
  - a. How do immune responses change over time; what is the durability of immune responses against SARS-COV-2 over the long-term? What is the impact of vaccine dose or interval on durability?
  - b. Which immune responses are most important for protection from infection (adaptive or innate immunity), severe disease or transmissibility? What is the role of humoral vs. cellular immunity in preventing immune escape of viral variants?

## 51 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

- c. Are immunoglobulin (Ig)A/IgG/IgM antibodies protective against SARS-CoV-2 and what is the correlate of protection?
6. What level of COVID-19 vaccination coverage is required to achieve various public health milestones, including: coverage to reduce the burden on the health care system to a manageable degree, achieve herd immunity to protect non-vaccinated individuals, and remove PHM controls. What vaccine characteristics play the largest role on these milestones (i.e., efficacy, durability, uptake)?
  7. What is the background level of Canadian vaccine-vector-specific responses (i.e., anti-Chimpanzee adenovirus)? Are these responses higher in some groups? Will these responses interfere with vaccine efficacy of these highly seropositive groups? What is the duration of anti-vector interference immunity following viral vector vaccines?
  8. How will viral variants impact the efficacy, effectiveness, immunogenicity and safety of a vaccine with respect to death, severe disease, symptomatic disease, asymptomatic disease, infectivity and transmission? What is the effect of using booster vaccines containing heterologous antigens and what is the optimal timing for booster vaccination?
  9. Are any components of the COVID-19 vaccine at high risk of inducing an anaphylactic reaction?
  10. What is the incidence of rare, serious adverse events following immunization with COVID-19 vaccines?
  11. Does endemic coronavirus infection history impact the course of SARS-CoV-2 disease? Is there cross-protection or interference from antibodies/exposure to human seasonal coronaviruses when exposed to SARS-CoV-2 or vaccinated against SARS-CoV-2?
  12. Are there any negative interactions between COVID-19 vaccination and other medications? What is the recommended timing between COVID-19 vaccines and anti-SARS-CoV-2 prophylactic or therapeutic antibodies or convalescent plasma?
  13. Does vaccination have an impact on the transmissibility of SARS-CoV-2 in individuals with asymptomatic infection?
  14. What is the role of seasonal attenuation of SARS-CoV-2?
  15. How does vaccination impact individual-level variation in transmission (e.g., superspreaders)?

### Vaccine Administration

16. Are any COVID-19 vaccines interchangeable to complete a regular vaccine series? What is the efficacy, effectiveness, immunogenicity and safety of a mixed dose schedule or a mixed dose booster series?
17. What are the minimum, maximum and optimal intervals between doses of a two-dose COVID-19 vaccine schedule that continue to provide protection against disease?
18. Are any other vaccines (e.g., Bacillus Calmette-Guérin) protective against COVID-19 through off-target effects?

## 52 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

19. Can COVID-19 vaccine be simultaneously administered with other, non-COVID-19 vaccines (either live or inactivated vaccines)? If not, what is the minimum interval between administrations?
20. Can COVID-19 vaccines be given in individuals who have received convalescent plasma or anti-SARS-CoV-2 spike protein monoclonal antibodies? If so, what is the minimum interval required for vaccine administration following receipt of convalescent plasma or monoclonal antibodies?

### Standing Research Priorities

#### COVID-19 infection and disease

1. What is the epidemiological profile of COVID-19 (e.g., communicable period, all risk groups)?
  - a. What is the disease distribution and spectrum of clinical illness for COVID-19, including burden of illness and risk by age, sex and other demographic variables associated with higher risk?
  - b. What are the transmission dynamics of COVID-19, including degree of asymptomatic transmission, role of children in transmission, vertical transmissibility, onset and duration of viral shedding and communicable period, impact of changing weather conditions, and trends over time?
  - c. What are the rates of COVID-19 co-infections with other respiratory pathogens and what is the impact on pathogenesis and clinical outcomes?
2. Can COVID-19 vaccine be used to protect household contacts of a case from infection? Does COVID-19 vaccination decrease infectiousness and clinical illness in individuals that have already acquired infection? Is COVID-19 vaccination effective in interrupting transmission?

#### Ethics, Equity, Feasibility and Acceptability

3. What is the acceptability of (a) publicly funded COVID-19 vaccines and (b) other vaccines over time and over different epidemiological contexts among key populations, marginalized populations, providers and policy-makers in different epidemiological contexts across the country?
  - a. What factors affect acceptability of immunization with a COVID-19 vaccine in these groups?
  - b. What factors affect acceptability of immunization in general?
  - c. How will acceptability of prioritized key populations for early immunization with COVID-19 vaccines evolve in different epidemiological contexts across the country?
  - d. What strategies can improve acceptability of a COVID-19 vaccine in these groups?
4. How can vaccine allocation decisions be communicated to individuals and communities in order to maintain trust in public health authorities?

## 53 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

5. What COVID-19 vaccination strategies or implementation strategies can reduce health inequities in populations directly targeted by vaccination and in populations not directly targeted by immunization?
6. Can a different COVID-19 vaccine be used to complete a primary series or as a booster dose? How are returning travellers managed if they have initiated but not completed a COVID-19 vaccine series abroad?

### Health-Related Quality of Life and Well-being

7. What is the health-related quality of life or well-being of COVID-19 patients and caregivers over time (e.g., health utilities, patient-reported outcomes, patient-reported experiences measures)?
8. What is the impact of COVID-19 vaccination on health-related quality of life or well-being on individuals?

## VII. SURVEILLANCE ISSUES

Ongoing and systematic data collection, analysis, interpretation and timely dissemination is fundamental to planning, implementation, evaluation, and evidence-informed decision-making. To support such efforts, NACI encourages surveillance improvements in the following areas:

1. Epidemiology
  - Enhance social and socioeconomic data collected and made available to understand and address health inequities related to COVID-19
  - Systematic examination of the Canadian burden and epidemiology of COVID-19 outbreaks by setting and severity, identifying high-risk activities, settings and populations
  - Evaluation of the success of public health interventions to minimize or prevent COVID-19 outbreak events, especially in vulnerable or high-risk communities
2. Laboratory (e.g., strain characterization)
  - Enhance laboratory surveillance in order to provide early warning of increasing or decreasing activity by age, sex, and presence of symptoms, and help interpret case data based on changes to testing algorithms
  - Conduct genomic surveillance to identify international and inter-provincial transmission and new strains/variants with differing severity, transmissibility, or vaccine comparability
  - Explore other SARS-CoV-2 detection kits at point of care with immediate results.
3. Vaccine (coverage, effectiveness, safety)
  - Reliably monitor coverage rates for each authorized COVID-19 vaccine in different key populations, ensuring data on series completion
  - Ensure existing mechanisms for the evaluation of adverse events are positioned to generate data for each authorized COVID-19 vaccine

## TABLES

**Table 7. Strength of NACI Recommendations**

<b>Strength of NACI Recommendation</b> <i>based on factors not isolated to strength of evidence</i> (e.g., public health need)	<b>STRONG</b>	<b>DISCRETIONARY</b>
Wording	"should/should not be offered"	"may/may not be offered"
Rationale	Known/anticipated advantages outweigh known/anticipated disadvantages ("should"), OR Known/Anticipated disadvantages outweigh known/anticipated advantages ("should not")	Known/anticipated advantages are closely balanced with known/anticipated disadvantages, OR uncertainty in the evidence of advantages and disadvantages exists
Implication	A strong recommendation applies to most populations/individuals and should be followed unless a clear and compelling rationale for an alternative approach is present.	A discretionary recommendation may/may not be offered for some populations/individuals in some circumstances. Alternative approaches may be reasonable.

## LIST OF ABBREVIATIONS

<b><i>Abbreviation</i></b>	<b><i>Term</i></b>
AE	Adverse event
AEFI	Adverse event following immunization
CDC	Centres for Disease Control and Prevention (United States)
ChAd	Chimpanzee Adenovirus
CI	Confidence interval
CIC	Canadian Immunization Committee
CIG	Canadian Immunization Guide
COVID-19	Coronavirus disease 2019
EEFA	Ethics, Equity, Feasibility, and Acceptability
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation
HIV	Human immunodeficiency virus
IM	Intramuscular
Ig	Immunoglobulin
IGRA	Interferon gamma release assay
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation (UK)
MenACWY	Quadrivalent meningococcal vaccine
mRNA	messenger ribonucleic acid
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NITAG	National Immunization Technical Advisory Group
PCR	Polymerase chain reaction
PHAC	Public Health Agency of Canada
SAE	Serious adverse events
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (WHO)
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
SD	Standard dose
SOC	System organ class
TST	Tuberculin skin test
UK	United Kingdom
VPD	Vaccine Preventable Disease
WHO	World Health Organization

## ACKNOWLEDGMENTS

**This statement was prepared by:** SJ Ismail, K Young, MC Tunis, A Killikelly, R Stirling, O Baclic, J Zafack, M Salvadori, N Forbes, L Coward, C Jensen, R Krishnan, Y-E Chung, S Deeks, and C Quach on behalf of the High Consequence Infectious Disease Working Group (HCID WG) and was approved by NACI.

NACI gratefully acknowledges the contribution of: S Pierre, E Tice, K Farrah, A Sinilaite, MW Yeung, L Whitmore, J Shurgold, J Vachon, J Macri, J Mielczarek, V Ferrante, R Goddard, B Sader, B Warshawsky, M Patel, A House, E Wong, and A Nam, and the PHAC Public Health Ethics Consultative Group.

### NACI

**Members:** C Quach (Chair), S Deeks (Vice-Chair), J Bettinger, N Dayneka, P De Wals, E Dubé, V Dubey, S Gantt, R Harrison, K Hildebrand, K Klein, J Papenburg, C Rotstein, B Sander, S Smith, and S Wilson.

**Liaison representatives:** Dr. LM Bucci (Canadian Public Health Association), Dr. E Castillo (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada), Dr. A Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, United States), Ms. L Dupuis (Canadian Nurses Association), Dr. J Emili (College of Family Physicians of Canada), Dr. D Fell (Canadian Association for Immunization Research and Evaluation), Dr. M Lavoie (Council of Chief Medical Officers of Health), Dr. D Moore (Canadian Paediatric Society), Dr. M Naus (Canadian Immunization Committee), and Dr. A Pham-Huy (Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada).

**Ex-officio representatives:** D Danoff (Marketed Health Products Directorate, HC), E Henry (Centre for Immunization and Respiratory Infectious Diseases [CIRID], PHAC), M Lacroix (Public Health Ethics Consultative Group, PHAC), Ms. J Pennock (CIRID, PHAC), R Pless (Biologic and Radiopharmaceutical Drugs Directorate, Health Canada), G Poliquin (National Microbiology Laboratory, PHAC), V Beswick-Escanlar (National Defence and the Canadian Armed Forces), and T Wong (First Nations and Inuit Health Branch, Indigenous Services Canada).

### NACI High Consequence Infectious Disease Working Group

**Members:** C Quach (Chair), S Deeks (Vice-Chair), Y-G Bui, K Dooling, R Harrison, K Hildebrand, M Miller, M Murti, J Papenburg, R Pless, S Ramanathan, N Stall, and S Vaughan.

**PHAC Participants:** N Abraham, P Doyon-Plourde, K Farrah, V Ferrante, N Forbes, SJ Ismail, C Jensen, A Killikelly, A Nam, M Patel, A Sinilaite, E Tice, MC Tunis, MW Yeung, K Young, and L Zhao.

## REFERENCES

- 1 Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, et al. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. 2010;28:A58-63 doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.035.
- 2 Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, et al. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*. 2020;38:5861-76 doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.051.
- 3 Ismail SJ, Tunis MC, Zhao L, et al. Navigating inequities: a roadmap out of the pandemic. *BMJ Glob Health*. 2021 Jan;6(1):e004087. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004087.
- 4 Pfizer-BioNtech COVID-19 vaccine (BNT162, PF-07302048). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Briefing document. 2020. Meeting Date: 10 December 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
- 5 Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). [Opinion of the Quebec Immunization Committee on the COVID-19 vaccination strategy: postponement of the 2nd dose in the context of a shortage]. 2020 December 31. Available at: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3098-strategie-vaccination-2e-dose-covid>
- 6 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
- 7 Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, et al. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 5;M20-8137. doi:10.7326/M20-8137.
- 8 Zhao L, Ismail SJ, Tunis MC. Ranking the relative importance of immunization strategies for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rapid survey of stakeholders. *medRxiv*. 2020 doi:10.1101/2020.09.16.20196295.
- 9 Impact and Innovation Unit. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Canada). (2020, August 17; wave 7). Available at: <https://impact.canada.ca/en/challenges/cosmo-canada>.
- 10 Wingert A, Pillay J, Gates M, et al. Risk factors for severe outcomes of COVID-19: a rapid review. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.08.27.201834344.
- 11 Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979-93 doi:S0140-6736(20)32466-1.
- 12 Corrin T. Evergreen rapid review on COVID-19 vaccine knowledge, attitudes, and behaviors – Update 1. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2020. [Unpublished]
- 13 COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Canada). (2020, December; Wave 10). Available at: <https://impact.canada.ca/en/challenges/cosmo-canada>.

## 58 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

14 Immunization Promotion and Partnerships Unit. COVID-19 vaccine resource and training needs survey for health care providers. Ottawa (ON): Public Health Agency of Canada; 2020. [Unpublished].

15 Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. 2021 January 8. Available at: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1)

16 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI issues advice on the AstraZeneca COVID-19 vaccine. 2020 December 30. Available at: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-the-astrazeneca-covid-19-vaccine>

17 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021 January 6. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

18 United States Food and Drug Administration (FDA). FDA statement on following the authorized dosing schedules for COVID-19 vaccines. 2021 January 4. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-following-authorized-dosing-schedules-covid-19-vaccines>

19 National Advisory Committee on Immunization. Preliminary guidance on key populations for early COVID-19 immunization. 2020 November. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-key-populations-early-covid-19-immunization.html>

20 National Advisory Committee on Immunization. Guidance on the prioritization of initial doses of COVID-19 vaccine(s). 2020 December. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-prioritization-initial-doses-covid-19-vaccines.html>

21 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.

22 United States Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: Guidance for industry. 2020 June. Available at: <https://www.fda.gov/media/139638/download>

23 Moderna. A phase 3, randomized, stratified, observer-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged 18 years and older. 2020. Available at: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>

24 Moderna. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine. Available at: <https://www.fda.gov/media/144434/download> 2020.

## 59 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

25 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111 doi:S0140-6736(20)32661-1.

26 Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479-88 doi:S0140-6736(20)31605-6.

## APPENDIX A: EVIDENCE SUMMARY FOR PFIZER-BIONTECH COVID-19 VACCINE

Study C4591001 is the pivotal Phase 1/2/3 trial for the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine. Evidence on immunogenicity is available for adults 18 to 55 and 65 to 85 years of age. Evidence on the safety and efficacy of the vaccine is available for adults 16 years of age and older. Studies did not include participants from long term care facilities. The Phase 2/3 portion of the trial involved approximately 44,000 study participants randomized (1:1) to receive either the vaccine or placebo. The data presented below are for an interim analysis, therefore the time of follow-up is not consistent but was less than four months after the second dose (maximum of 14 weeks) for all participants.

Evidence from the ongoing Phase 2/3 trial were published recently, after NACI's review of the evidence <sup>21</sup>.

### Efficacy

#### Severe outcomes due to COVID-19

There are no efficacy data for hospitalizations and deaths specifically, however data exists for efficacy against severe COVID-19 outcomes, defined as laboratory-confirmed COVID-19 with one of the following additional features: clinical signs at rest that are indicative of severe systemic illness; respiratory failure; evidence of shock; significant acute renal, hepatic, or neurologic dysfunction; admission to an intensive care unit; or death <sup>22</sup>.

There may be a protective effect against severe COVID-19 outcomes when receiving at least one dose of vaccine (overall vaccine efficacy of 88.9%, 95% CI: 20.1 to 99.7%), based on one case identified in the vaccine group (N=21,669) and nine cases in the placebo group (N=21,686). Vaccine efficacy against severe COVID-19 disease was also examined after receipt of Dose 2 (from 7 days and 14 days after Dose 2), but there were an insufficient number of events reported (one severe outcome in the vaccine group and three in the placebo group for each outcome) to determine whether the vaccine was efficacious in reducing severe outcomes with any precision (i.e., the resulting point estimates had wide confidence intervals that included zero).

#### Symptomatic COVID-19 disease

The estimated vaccine efficacy at least 7 days after Dose 2 was 94.6% (95% CI: 89.9 to 97.3%), with 9 confirmed symptomatic COVID-19 cases, as defined in trial protocol <sup>21</sup> identified among vaccine recipients (N=19,965) compared to 169 cases among placebo recipients (N=20,172). The vaccine efficacy at least 14 days after Dose 2 in this population was comparable (94.4%, 95% CI: 89.1 to 97.3%). Results were similar when estimating the efficacy specifically in individuals without evidence of prior SARS-CoV-2 infection at 95.0% (95% CI: 90.3 to 97.6%) with 8 confirmed cases among vaccine recipients (N=18,198) compared to 162 cases among placebo recipients (N=18,325).

When study participants without evidence of prior SARS-CoV-2 infection were stratified by age, vaccine efficacy against COVID-19 from 7 days after Dose 2 was between 93.7% (>55 years) and 95.6% (16 to 55 years). In individuals  $\geq 65$  years of age, vaccine efficacy was 94.7% (95% CI: 66.7 to 99.9%), while in participants  $\geq 75$  years of age, the observed vaccine efficacy was 100% compared to placebo, but with a wide confidence interval including zero which resulted from an insufficient number of events reported (0 vs 5 cases, 95% CI: -13.1 to 100.0%). The estimated

## 61 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

vaccine efficacy against confirmed COVID-19 from 7 days after Dose 2 was greater than 91% (between 91.7% and 100.0%) in all subgroups stratified by “at risk” status (e.g., presence of a 1 or more comorbidities). The estimated vaccine efficacy against confirmed COVID-19 from 7 days after Dose 2 was greater than 89% for all races (89.3 to 100%) and 94% for all ethnicities included in the sub-analysis (94.4 to 95.4%).

After Dose 1, but prior to administration of Dose 2, 39 COVID-19 cases were identified in the vaccine group (n=21,669) compared to 82 in the placebo group (n=21,686) for an overall estimated vaccine efficacy of 52.4% (95% CI: 29.5 to 68.4%). If the analysis was restricted to cases identified only in the time period >14 days after dose 1 to before dose 2 the estimated vaccine efficacy increased to 92.3% (95% CI: 69 to 98%).

**Table 8. Pfizer-BioNTech vaccine efficacy against the first occurrence of symptomatic COVID-19 disease after dose 1<sup>a</sup>**

Time period of interest	Events in vaccine group (N=21,669)	Events in placebo group (N=21,686)	Estimate of vaccine efficacy (95% confidence interval)
After dose 1 to before dose 2	39	82	52.4% (29.5 to 68.4%)
>14 days after dose 1 to before dose 2 <sup>b</sup>	2	27	92.3% (69 to 98%)

<sup>a</sup> In the all-available efficacy population consisting of randomized study participants who received at least one dose of the study intervention (i.e., vaccine or placebo)

<sup>b</sup> Comité sur l’immunisation du Québec. Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2<sup>e</sup> dose en contexte de pénurie. Institut national de Santé Publique du Québec, 18 décembre 2020 ([https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3098\\_vaccination\\_covid19\\_2e\\_dose\\_contexte\\_penurie.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3098_vaccination_covid19_2e_dose_contexte_penurie.pdf))

There is no analysis provided for efficacy specifically in individuals with prior evidence of SARS-CoV-2 infection.

### Asymptomatic infection and transmission

There are no efficacy data for these outcomes at this time.

## Immunogenicity

### Humoral immune responses

Both SARS-CoV-2 binding and neutralizing antibodies induced by this vaccine had similar trends across both age groups studied (N=195). Maximal immune responses were seen on day 28, 7 days after the second dose. Binding and neutralizing antibodies were both induced by one dose of vaccine and boosted by the second dose of vaccine. The immune response elicited by one dose accounted for 10-20% of the maximal immune response. Up to day 35, older adults (65-85 years of age) had a lower immune response compared to younger adults (18-55 years of age). After the peak on day 28, immune responses decreased until the final evaluation point on day 52, 30 days after dose 2 in younger adults, while no decrease was observed in older adults. At all time points and age groups, immune responses were higher than placebo.

### Cellular immune responses

Both CD4+ and CD8+ T-cells specific to SARS-CoV-2 were induced by the vaccine, as demonstrated by the increase in these cell population percentages from day 1 to day 28. Increases were seen in both younger adults (18-55 years of age) and older adults (65-85 years

## 62 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

of age). The characterization of these cells indicates a Th-1 biased cellular immune response. Intermediate time points were not reported.

### Vaccine Safety and Adverse Events Following Immunization

Safety evidence is based on interim analyses of 37,586 participants with a median of two months of follow-up (range: <2 weeks to <14 weeks) after Dose 2. About 19,000 participants had at least 2 months of follow-up, including about 9,500 who received the vaccine. Participants who inadvertently received the vaccine (n=12) or placebo (n=11) while pregnant are being followed.

#### Local Reactions

In vaccine recipients, frequency of local reactions was similar after Dose 1 and Dose 2. Pain at the injection site was very common (occurred in 66.1 to 83.1%, dependent on age and whether it was Dose 1 or Dose 2 administered). Most local reactions among vaccine recipients were mild or moderate in severity, with any severe reactions being reported by  $\leq 0.6\%$  of participants. No Grade 4 local reactions were reported. Across both age groups, local reactions after either dose had a median onset between zero and 2 days post-vaccination and a median duration of 1 to 2 days.

#### Systemic Reactions

Systemic events were generally increased in frequency and severity in vaccine recipients compared to placebo recipients, and in the younger age group (16-55 years old) compared with the older age group ( $\geq 56$  years old), with frequencies and severity increasing with the number of doses (Dose 2 compared to Dose 1). Fatigue (34.1 to 59.4%), headache (25.2 to 51.7%), and muscle pain (13.9 to 37.3%) were very common in all age groups and after Dose 1 and Dose 2, respectively. Fever was common after the first dose (3.7% of 16-55 year olds, 1.4% of  $>55$  year olds) but was very common after the second dose (15.8% of 16-55 year olds, 10.9% of  $>55$  year olds). Joint pain was very common or common in all age groups (11.0 to 21.9% of 16-55 year olds, 8.6 to 18.9% of  $>55$  year olds). Diarrhea was very common or common in both age groups (10.0 to 11.0% of 16-55 year olds, 8.0% of  $>55$  year olds), but was similar to rates seen in the placebo group and did not appear to differ between Dose 1 and Dose 2.

Across age groups, the median onset day for most systemic events after either dose of vaccine was 1 to 2 days post-vaccination, with a median duration of 1 day. The majority of systemic events were mild or moderate in severity.

Overall, the frequency of any severe systemic event after Dose 1 was  $\leq 0.9\%$ . After Dose 2, severe systemic events had frequencies of  $<2\%$  with the exception of fatigue (3.8%) and headache (2.0%). The proportion of participants that experience severe fever ( $>38.9^{\circ}\text{C}$  to  $40.0^{\circ}\text{C}$ ) increased between Dose 1 (0.2%) and Dose 2 (0.8%). Grade 4 fever ( $>40.0^{\circ}\text{C}$ ) was reported for 2 participants in each of the vaccine and placebo groups.

#### Severe or Serious Adverse Events

In total, 1.1% and 0.1% of participants in the vaccine group experienced at least one severe AE and one life-threatening adverse events (AE), respectively, compared to 0.7% and 0.1% of participants in the placebo group. There were no clinically meaningful differences in AEs by category observed by age, sex, or race/ethnicity.

The proportions of participants who reported at least 1 serious adverse event (SAE) were similar in the vaccine group (0.5%) and in the placebo group (0.4%). Three of the SAEs in the vaccine group and none in the placebo group were assessed by the investigator as related to study

## 63 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

intervention: 1 SAE each of shoulder injury related to vaccine administration, ventricular arrhythmia, and lymphadenopathy. No clinically meaningful differences in SAEs were observed by age, sex, or race/ethnicity. After either vaccine dose, no participant reported an immediate allergic reaction to vaccine.

### **Other serious adverse events**

#### Lymphadenopathy

Lymphadenopathy was not a solicited AE. Among participants (n=37,586) who were followed for <2 weeks to <14 weeks after Dose 2, AEs of lymphadenopathy were reported in 0.3% (n=64) participants (0.5% [n=54] in the younger age group and 0.1% [n=10] in the older age group) in the vaccine group and 6 participants (0.0%) in the placebo group. Among the AEs of lymphadenopathy in the vaccine group, the majority (47 of 64) were judged by the investigator as related to the vaccine. Most lymphadenopathy events were reported within 2 to 4 days after vaccination. The average duration of these events was approximately 10 days, with 11 events ongoing at the time of the data cut-off.

#### Appendicitis

Among participants who were followed <2 weeks to <14 weeks after Dose 2, there were a total of 12 participants with SAEs of appendicitis; 8 of which were in the vaccine group. Six of those 8 occurred in younger adults and 2 occurred in older adults. None of the cases were assessed as related to the vaccine by the investigators. The rate in either age group was not estimated to be greater than expected compared to baseline rates.

#### Death

There were 6 participants who died as of 14 November 2020, the data cut-off date for the interim analysis. This included 2 participants in the vaccine group and 4 participants in the placebo group. None of these deaths in the vaccinated group were assessed by the investigator as related to the vaccine.

## APPENDIX B: EVIDENCE SUMMARY FOR MODERNA COVID-19 VACCINE

Pivotal Phase 1, 2, and 3 trials are being conducted for the Moderna COVID-19 vaccine. Evidence on efficacy, immunogenicity, and safety is available for adults  $\geq 18$  years of age. Studies did not include participants from long term care facilities. The Phase 3 portion of the trial involved 30,413 study participants randomized (1:1) to receive either the vaccine (2 doses of 100 mcg) or placebo. The data presented below are for an interim analysis, therefore the time of follow-up is not consistent but was a median of two months after the second dose (maximum of 14 weeks) for all participants.

### Efficacy

#### Severe outcomes due to COVID-19

There are no efficacy data for hospitalizations and deaths specifically, however data exists for efficacy against severe COVID-19 outcomes, as defined in the trial protocol <sup>23</sup>.

The efficacy of the Moderna COVID-19 vaccine to protect against severe COVID-19 cases occurring at least 14 days after the second injection was in 28,207 study participants (14,073 participants in the placebo group and 14,134 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group). There were 30 confirmed severe COVID-19 cases in the placebo group compared to 0 cases in mRNA-1273 vaccine recipients, for an estimated vaccine efficacy of 100.0% (95% CI: not evaluable to 100.0%).

#### Symptomatic COVID-19 disease

The primary efficacy outcome examined the efficacy of Moderna COVID-19 vaccine to protect against confirmed symptomatic COVID-19 starting 14 days after Dose 2 in study participants 18 years of age or older without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline. This analysis included 28,207 study participants (14,073 participants in the placebo group and 14,134 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group), with a median time of follow-up after receiving the second injection of 63 days. There were 185 confirmed COVID-19 cases <sup>23</sup> occurring at least 14 days after the second injection among placebo recipients compared to 11 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients, for an estimated vaccine efficacy of 94.1% (95% confidence interval, CI: 89.3 to 96.8%).

A subgroup analysis of the interim primary efficacy outcome was conducted in three age groups: 18 to <65 years of age (10,521 participants in the placebo group and 10,551 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group),  $\geq 65$  years of age (3,552 participants in the placebo group and 3,583 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group), and a further subgroup of study participants  $\geq 75$  years of age (688 participants in the placebo group and 630 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group).

In study participants 18 to <65 years, there were 156 confirmed COVID-19 cases occurring at least 14 days after the second injection among placebo recipients compared to 7 cases among mRNA-1273 vaccine recipients, for an estimated vaccine efficacy of 95.6% (95% CI: 90.6 to 97.9%). The corresponding incidence rate per 1,000 person-years (total time at risk in each treatment group) was 64.63 in the placebo group and 2.88 in the Moderna COVID-19 vaccine group. In study participants  $\geq 65$  years of age there were 29 confirmed COVID-19 cases among

## 65 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

placebo recipients compared to 4 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients, corresponding to a somewhat lower point estimate of vaccine efficacy of 86.4% (95% CI: 61.4 to 95.2%). The corresponding incidence rate per 1,000 person-years was 33.73 in the placebo group and 4.60 in the Moderna COVID-19 vaccine group. In the subgroup of study participants  $\geq 75$  years of age there were 7 confirmed COVID-19 cases among placebo recipients compared to 0 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients, for a corresponding vaccine efficacy of 100.0% (95% CI: not evaluable to 100.0%), but this must be interpreted with caution as there were few events identified in this age group.

The efficacy of the Moderna COVID-19 vaccine to protect against confirmed COVID-19 cases occurring at least 14 days after the second injection was also assessed in participants most at risk for severe complications of COVID-19. In study participants 18 to  $< 65$  years of age and at risk for severe complications of COVID-19 (2,118 participants in the placebo group and 2,155 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group) there were 35 confirmed COVID-19 cases in the placebo group compared to 2 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients, for an estimated vaccine efficacy of 94.4% (95% CI: 76.9 to 98.7%). In study participants 18 to  $< 65$  years of age, but not at risk for severe complications of COVID-19 (8,403 participants in the placebo group and 8,396 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group) the estimated vaccine efficacy was 95.9% (95% CI: 90.0 to 98.3%) based on 121 confirmed COVID-19 cases in the placebo group and 5 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients. Vaccine efficacy estimates were also calculated for select individual co-morbid conditions; however, as of November 7, 2020 the number of identified events in these subgroups ( $n=0$  to 11) were too small for meaningful analysis.

A secondary analysis of vaccine efficacy to protect against the first occurrence of confirmed COVID-19 starting 14 days after Dose 2 regardless of prior SARS-CoV-2 infection, as determined by serologic titre, involved the full analysis set (randomly assigned study participants who received at least one injection). There were 30,351 study participants 18 years of age or older (15,170 participants in the placebo group and 15,181 participants in the Moderna COVID-19 vaccine group). There were 187 confirmed COVID-19 cases among placebo recipients compared to 12 cases among Moderna COVID-19 vaccine recipients, for an estimated vaccine efficacy of 93.6% (95% CI: 88.6 to 96.5%). However, there was a small proportion of study participants enrolled ( $n=679/29,148$ ; 2.3%) with positive SARS-CoV-2 infection status at baseline.

In participants who had only received one dose of vaccine at the time of data analysis (placebo group:  $n=1,079$ ; vaccine group:  $n=996$ ), vaccine efficacy was 80.2% (95% CI: 55.2 to 92.5%). Limiting the analysis to 14 or more days after Dose 1, efficacy rose to 92.1% (95% CI: 68.8 to 99.1%). However, there are limited data on the efficacy of Dose 1 alone beyond 28 days post-vaccination.

**Table 9. Moderna vaccine efficacy against the first occurrence of symptomatic COVID-19 disease after dose 1\***

Time period of interest	Events in vaccine group (N=996)	Events in placebo group (N=1,079)	Estimate of vaccine efficacy (95% confidence interval)
After dose 1	7	39	80.2% (55.2 to 92.5%)
>14 days after dose 1	2	28	92.1% (68.8 to 99.1%)

\*In the modified intention-to-treat population consisting of randomized study participants who had received only one dose of their assigned intervention (i.e., vaccine or placebo) at the time of analysis

**Asymptomatic infection and transmission**

Nasopharyngeal swabs for SARS-CoV-2 virus were collected for all participants at specified intervals before Dose 1 and before Dose 2. There were 14 participants in the vaccine arm who were previously seronegative before administration of Dose 1 who had asymptomatic infection at the second time point, compared to 38 participants in the placebo arm. No formal efficacy data are available; however, assessment of this outcome is ongoing.

**Immunogenicity****Humoral immune responses**

Antibodies that bind the spike protein were induced in vaccine recipients by day 15 (15 days after dose 1) and reach maximum levels on day 43 (15 days after dose 2). Maximal binding antibody responses approximate the levels of the highest affinity samples of convalescent sera. Binding antibodies reached elevated levels on day 36 (7 days after dose 2) and persisted but decreased through day 119 (90 days after dose 2), the last day for which data is available.

Binding antibodies induced by 1 dose of the vaccine (i.e., on day 29) were 10-20% of the elevated responses seen on day 36. It is unknown how binding antibody responses change over time. Binding antibody responses through day 36 seems to be approximately equivalent across age groups. The data may suggest an age-dependent binding antibody durability. Antibody responses for age 70 or below decreased more slowly than for those above 70.

Neutralizing antibodies weren't induced to the level of convalescent sera until day 36, 7 days after dose 2 for all age groups. Neutralizing antibody responses through day 36 seems to be approximately equivalent across age groups. Neutralizing antibody responses on Day 119 represent a larger proportion of the maximum on day 43, compared to binding antibody responses. This may indicate increased durability of neutralizing antibody responses compared to binding antibody responses. These neutralizing data may also suggest an age-dependent neutralizing antibody durability as antibody responses on day 119 for each cohort were inversely proportional to the age of the cohort.

**Cellular immune responses**

Both CD4+ and CD8+ T-cells specific to SARS-CoV-2 were induced by the vaccine. Maximal induction of both CD4+ and CD8+ T cells was observed on day 43, 14 days after dose 2. The percentage of CD8+T cells was lower for all age groups compared to CD4+ T cells. By comparing the percentage of cells that express Th-1 (IFN gamma, IL-2, TNF) vs. Th-2 (IL-4 and IL-13), it was demonstrated that this vaccine induces a Th1-biased cellular immune response.

**Vaccine Safety and Adverse Events Following Immunization**

Safety evidence is based on interim analyses of 30,351 participants with a median follow-up time of 63 days after Dose 2 (92 days after Dose 1). 23,276 participants had at least one month of follow-up after Dose 2 (12,021 individuals received the vaccine) and 7,667 individuals had at least 2 months of follow-up after Dose 2 (3894 individuals received the vaccine)<sup>24</sup>. Participants who inadvertently received the vaccine (n=6) or placebo (n=7) while pregnant are being followed.

**Solicited Local Reactions**

In vaccine recipients, frequency of local reactions increased from Dose 1 to Dose 2. Pain at the injection site was very common (occurred in 83.7% of vaccine recipients after Dose 1 and in

## 67 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

88.2% of vaccine recipients after Dose 2). Redness was common (2.8 to 8.6%) and swelling was common to very common (6.1 to 12.2%). Grade 3 (severe) reactions were reported by 3.5% and 7.0% of vaccine recipients after Dose 1 and Dose 2, respectively<sup>24</sup>. No Grade 4 local reactions were reported. The majority of local reactions after either dose occurred within the first 1 to 2 days post-vaccination and had a median duration of 1 to 3 days.

Localized axillary swelling and tenderness was solicited and occurred in less than 5% of placebo recipients after any dose, and 10.2% and 14.2% of vaccine recipients after Dose 1 and 2, respectively. Among vaccine recipients, the incidence of severe (Grade 3) axillary swelling and tenderness increased from Dose 1 to Dose 2 (0.3 to 0.5%), whereas in the placebo group it decreased from Dose 1 to Dose 2 (0.2 to 0.1%)<sup>24</sup>.

### **Solicited Systemic Reactions**

Systemic events generally had a higher frequency and severity in vaccine recipients compared to placebo recipients, with frequency and severity increasing with the number of doses (Dose 1 compared to Dose 2). In vaccine recipients, fatigue (37.2 to 65.3%), headache (32.6 to 58.6%), muscle pain (22.7 to 58.0%), and arthralgia (16.6 to 42.8%) were very common in all age groups and after Dose 1 and Dose 2, respectively. Chills and nausea/vomiting were very common or common (8.3 to 44.2% and 8.3 to 19.0%, respectively). Fever was uncommon after the first dose (0.8%) but was very common after the second dose (15.5%).

Grade 3 reactions were reported by 2.9% and 15.7% of vaccine recipients after Dose 1 and Dose 2, respectively<sup>24</sup>. After Dose 2, Grade 3 fever (1.3%), headache (4.3%), fatigue (9.4%), myalgia (8.7%), arthralgia (5.1%), and chills (1.3%) were common. The proportion of vaccine recipients that experience Grade 3 fever (>38.9°C to 40.0°C) increased between Dose 1 (<0.1%; n=11) and Dose 2 (1.3%; n=202). Among placebo recipients only 2.7% reported Grade 3 adverse events after either dose.

The incidence of any Grade 4 events was <0.1% after both doses in both vaccine (6 to 12 events) and placebo (2 to 4 events) recipients. Grade 4 fever (>40.0°C) was reported for 4 placebo recipients and 4 vaccine recipients after Dose 1, and 2 placebo recipients and 12 vaccine recipients after Dose 2. The majority of systemic reactions after either dose occurred within the first 1 to 2 days post-vaccination and had a median duration of 1 to 2 days.

### **Unsolicited Severe or Serious Adverse Events**

During the first 28 days after any dose, 1.5% and 0.5% of participants in the vaccine group (Dose 1 and Dose 2, respectively) reported unsolicited severe and serious AEs (SAEs), compared to 1.3% and 0.6% of participants in the placebo group. There was no apparent effect of age on the relative incidence of SAEs in the vaccinated or placebo group.

Three SAEs in vaccinated individuals were considered by the study sponsor to be related to the trial intervention: two cases of facial swelling and one case of nausea and vomiting with headaches and fever.

Four additional SAEs in vaccine recipients and five SAEs in placebo recipients were considered to be related to the trial intervention by trial investigators<sup>24</sup>. Of the SAEs considered related to the Moderna vaccine, 2 cases of autoimmune diseases were reported: one rheumatoid arthritis in a participant known with hypothyroidism, that was unresolved at the time of the report and one

## 68 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

autonomic dysfunction in a participant known with hypothyroidism, also unresolved at the time of the report. In the placebo group, one participant (known to have chronic back pain) developed polymyalgia rheumatica, which was resolving.

No clinically meaningful differences in SAEs were observed by age. Sex and race/ethnicity were not assessed. After either vaccine dose, no participant in the Phase 3 study reported an immediate allergic reaction to vaccine.

### **Other serious adverse events**

#### Death

A total of 13 deaths were reported, 6 in the vaccine group and 7 in the placebo group. None of these deaths were assessed to be related to any study intervention or COVID-19.

## APPENDIX C: EVIDENCE SUMMARY FOR ASTRAZENECA COVID-19 VACCINE

Results from four clinical trials (two Phase 1/2, one Phase 2/3, and one Phase 3) were available at time of authorization for the AstraZeneca COVID-19 vaccine. Results from an ongoing Phase 3 trial in the US are not available at time of writing. Evidence on efficacy, immunogenicity, and safety is available for adults  $\geq 18$  years of age. The Phase 2/3 trial (COV002) trial and Phase 3 trial (COV003) assessed efficacy safety and immunogenicity of the vaccine. The Phase 2/3 trial was based in the United Kingdom, (UK) while the Phase 3 trial was based in Brazil. These two studies underwent a series of protocol amendments and logistical challenges during the conduct of the trials that resulted in significant changes to the trials' methodology. There were changes from a single to a two-dose vaccine regimen, the use of both a low dose/standard dose (LD/SD) (in COV002 only, due to dosing error) and standard dose/standard dose (SD/SD) vaccine regimen, and the recruitment of progressively older study participants (56–69 and then  $\geq 70$  years of age) after the initial focus on adults 18–55 years of age. In the SD/SD vaccine regimen, study participants were randomized (1:1) to receive either the AstraZeneca COVID-19 vaccine, AZD1222 ( $5 \times 10^{10}$  viral particles per 0.5 mL dose) or control injection. The participants randomized to the control group were administered two doses of quadrivalent meningococcal vaccine (MenACWY) (COV002) or MenACWY for Dose 1 and placebo for Dose 2 (COV003).

There were significant differences in the baseline characteristics of participants in the Phase 2/3 and Phase 3 trials. In addition, the clinical trials prioritized the recruitment of health care professionals and other adults with high potential for exposure to SARS-CoV-2, including health care and social setting workers.

Evidence from the AstraZeneca COVID-19 vaccine trials has been published <sup>25</sup>.

### Efficacy

The estimates of vaccine efficacy for the AstraZeneca COVID-19 vaccine (AZD1222) come from the Phase 2/3 and Phase 3 trials. As of a data cut-off date of November 4, 2020 the primary analysis population (study participants who received either the LD/SD or SD/SD regimens) for the primary outcome included 11,636 participants seronegative at baseline (5,807 in the vaccine group, 5,829 in the control group). Of this population, 8,895 study participants (4,440 vaccine recipients and 4,455 controls) received the SD/SD regimen. As of a data cut-off date of December 7, 2020, the SD/SD population had increased to include 12,158 study participants (6,085 vaccine recipients and 6,073 controls). Unless otherwise noted, all data presented in this summary is based on the SD/SD vaccine regimen and as of a data cut-off date of December 7, 2020.

### Symptomatic COVID-19 disease

The primary efficacy outcome assessed in the two trials was prevention of the first occurrence of confirmed COVID-19 beginning  $\geq 15$  days after Dose 2, based on assessments of cases by an Adjudication Committee blinded to participant group assignment, and analysed in the combined LD/SD and SD/SD regimen population. Assessment in the subgroup that only received SD/SD was a pre-specified secondary analysis in the clinical trial. Symptomatic COVID-19 was defined as having at least one of the following symptoms (objective fever  $\geq 37.8$  C, cough, shortness of breath, and anosmia or ageusia) AND a swab positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR AND confirmed by an Adjudication Committee.

## 70 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Based on data as of December 7, 2020, there were 12,158 study participants 18 years of age or older without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline (6,085 vaccine recipients and 6,073 controls) included as part of the SD/SD regimen analysis. The estimated vaccine efficacy against confirmed COVID-19 cases occurring at  $\geq 15$  days after Dose 2 in study participants receiving the SD/SD vaccine regimen was 62.5% (95% CI: 50.7 to 71.4%), based on identification of 71/6,085 (1.2%) cases in vaccine recipients and 186/6,073 (3.1%) in controls. The estimated vaccine efficacy by age was 63.1% (51.1 to 72.1%) in study participants 18-64 years of age and 50.7% (-65.8 to 85.4%) in participants  $\geq 65$  years of age. An ad-hoc subgroup analysis performed to examine the potential confounding effect of age and dosing interval on estimates of vaccine efficacy in the COV002 (UK) clinical trial generated an estimate of vaccine efficacy in study participants 18–55 years of age who received the SD/SD dosing regimen. Based on the interim data as of November 4, 2020, this subgroup analysis found an estimated vaccine efficacy of 59.3% (95% CI: 25.1 to 77.9%) in this age group. This analysis included study participants with any interval duration between doses.

### Symptomatic COVID-19 by interval

As of December 7, 2020, the majority of study participants in the COV002 (UK) and COV003 (Brazil) clinical trials received the two doses of the SD/SD regimen within a 4–8 week (UK: 45.6%, Brazil: 87.2%) or a 9–12-week interval (UK: 34.4%; Brazil: 10.5%). About 1 in 5 study participants in the UK clinical trial (18.9%) received the SD/SD regimen with a >12-week interval between vaccine doses, and in the Brazil trial it was less than 1 in 50 study participants (1.8%). A very small proportion of study participants received the SD/SD regimen with a <4-week interval between doses (UK: 1.0%, Brazil: 0.4%).

An exploratory analysis examined the potential effect of the interval between the administration of the first and second vaccine doses on vaccine efficacy in study participants receiving the SD/SD vaccine regimen. Table 10 summarizes the estimates of vaccine efficacy against confirmed COVID-19 cases occurring at  $\geq 15$  days after dose 2 by dosing interval. There is a suggestion of an increase in the point estimate of vaccine efficacy with increasing intervals between the first and second dose of vaccine. However, it is important to note that the confidence intervals around these point estimates overlap.

**TABLE 10. Estimates of vaccine efficacy against the first occurrence of confirmed COVID-19 beginning  $\geq 15$  days after Dose 2 in all participants, by dosing interval (SD/SD seronegative baseline efficacy set<sup>a</sup>)**

Dosing interval	Event in vaccine group (AZD1222) n/N (%)	Events in control group (MenACWY) n/N (%)	Vaccine efficacy (95% CI)
4–12 weeks	67/5,473 (1.2)	162/5,422 (3.0)	59.6% (46.4 to 69.6%)
4 – 8 weeks	52/4,188 (1.2)	113/4,098 (2.8)	55.7% (38.5 to 68.1%)
9–12 weeks	15/1,285 (1.2)	49/1,324 (3.7)	69.0% (44.8 to 82.6%)
>12 weeks	4/571 (0.7)	22/599 (3.7)	81.6% (47.0 to 93.6%)

<sup>a</sup>Participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline; all SD/SD vaccine recipients (or respective controls)

In a subgroup analysis in study participants who received the SD/SD vaccine regimen, vaccine efficacy against confirmed COVID-19 cases occurring at  $\geq 15$  days after dose 2 was estimated by dosing interval and age group. These ad-hoc subgroup analyses were performed in participants

## 71 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

18-55 years of age from the COV002 (UK) clinical trial and in all study participants who received the SD/SD regimen (from COV002 and COV003), dichotomized into groups 18–64 years and ≥65 years of age.

The ad-hoc subgroup analysis performed to examine the potential confounding effect of age and dosing interval on estimates of vaccine efficacy in the COV002 (UK) clinical trial generated an estimate of vaccine efficacy in study participants 18-55 years of age who received the SD/SD regimen at an interval of >8 weeks between doses. Based on the interim data as of November 4, 2020, this subgroup analysis found an estimated vaccine efficacy of 65.6% (95% CI: 24.5 to 84.4%). In the updated dataset as of December 7, 2020, there were 1,375 study participants ≥65 years of age (699 in the vaccine group and 676 in the control group). Efficacy estimates for participants ≥65 years for the overall 4–12-week dosing interval and the 4–8-week interval have wide confidence intervals that include zero. Estimates of vaccine efficacy could not be calculated for participants ≥65 years for the 9–12-week and >12-week dosing intervals due to a lack of older study participants who received the SD/SD regimen during these dosing intervals (Table 11).

**Table 11. Estimates of vaccine efficacy against the first occurrence of confirmed COVID-19 beginning ≥15 days after dose 2, by dosing interval and age group (SD/SD seronegative baseline efficacy set<sup>a</sup>)**

Dosing interval and age group	Event in vaccine group (AZD1222) n/N (%)	Events in control group (MenACWY) n/N (%)	Vaccine efficacy (95% CI)
<b>4–12 weeks</b>			
18–64 years	63/4,790 (1.2)	156/4,760 (3.0)	60.5% (47.1 to 70.5%)
≥65 years	4/683 (0.6)	6/662 (0.9)	43.2% (-99.3 to 83.8%)
<b>4 – 8 weeks</b>			
18–64 years	48/3,506 (1.4)	107/3,439 (3.1)	56.6% (39.1 to 69.1%)
≥65 years	4/682 (0.6)	6/659 (0.9)	43.4% (-98.5 to 83.9%)
<b>9–12 weeks</b>			
18–64 years	15/1,284 (1.2)	49/1,321 (3.7)	69.0% (44.8 to 82.6%)
≥65 years	0/1 (0)	0/3 (0)	No estimate
<b>&gt;12 weeks</b>			
18–64 years	4/571 (0.7)	22/599 (3.7)	81.6% (47.0 to 93.6%)
≥65 years	0/0 (0)	0/0 (0)	No estimate

<sup>a</sup>Participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline; all SD/SD vaccine recipients (or respective controls)

### Symptomatic COVID-19 by presence of co-morbidity

Efficacy was also assessed based on the presence of comorbidity, which was defined as the presence of one or more of the following mild to moderate and controlled medical conditions at baseline: cardiovascular disease, respiratory disease, diabetes, or obesity (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>) based on a data cut-off date of November 4, 2020. For this exploratory analysis, included study participants who were SARS-CoV-2 seronegative at baseline and received the SD/SD regimen. The estimated vaccine efficacy against confirmed COVID-19 cases occurring at ≥15 days after Dose 2 in study participants without comorbidities was 58.0% (95% CI: 25.8 to 76.2%), based on 17/2,825 (0.6%) cases identified in the vaccine group compared to 39/2,774 (1.4%) cases in the control group. The corresponding estimate of vaccine efficacy in study participants with comorbidities was 67.1% (95% CI: 33.2 to 83.8%), based on the identification of 10/1,611 (0.6%) cases in the vaccine group compared to 32/1,670 (1.9%) cases in the control group.

## 72 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

### Symptomatic COVID-19 after one dose

Efficacy at various time points after one dose of AstraZeneca COVID-19 vaccine was assessed as a secondary/exploratory analysis based on data as of the interim analysis cut-off date of November 4, 2020 (Table 12). The analysis involved study participants who were SARS-CoV-2 seronegative at baseline and received SD vaccine as their initial vaccine dose. The median duration of follow-up after Dose 1 was 115 days (range: 41–149 days). Note that approximately 80% of study participants in the vaccine arm received the second dose of the vaccine; therefore, several estimates of vaccine efficacy are not solely due to the one dose of SD vaccine.

**Table 12. Estimates of vaccine efficacy against the first occurrence of confirmed COVID-19 beginning after Dose 1, (SD/SD seronegative baseline efficacy set<sup>a</sup>)**

Time period of interest	Events in vaccine group (AZD1222)	Events in control group (MenACWY)	Estimate of vaccine efficacy (95% confidence interval)
After Dose 1	92 (N=8,008)	185 (N=8,013)	50.5% (36.5 to 61.5%)
≥22 days after Dose 1	51 (N=6,307)	141 (N=6,297)	64.1% (50.5 to 73.9%).
≥22 after Dose 1 but before Dose 2	15 (N=6,310)	52 (N=6,296)	71.3% (49.0 to 83.8%)

<sup>a</sup>Participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline; all SD/SD vaccine recipients (or respective controls)

### **Severe outcomes due to COVID-19**

#### Severe COVID-19 disease

Severe COVID-19 disease, defined as study participants who met the confirmed COVID-19 case definition and were assigned a severity score of ≥6 on the World Health Organization Clinical Progression Scale (e.g., clinical severity requiring hospitalization, and may include intubation and mechanical ventilation, and death), was assessed as a secondary analysis of vaccine efficacy. Analysis included study participants who had been followed for ≥15 days since Dose 2, who were seronegative for SARS-CoV-2 at baseline, and received both doses of the SD/SD regimen. As of December 7, 2020, there were 6,085 study participants in the vaccine group and 6,073 participants in the control group. There was 1 case of severe COVID-19 disease identified in a study participant in the control group who received the control intervention within the 4–12-week dosing interval. This participant also required ICU admission and eventually died. An additional severe case occurred >21 days after the first dose and ≤14 days after the second dose in a study participant in the control group.

#### Hospitalizations

Vaccine efficacy against COVID-19 associated hospitalizations was assessed at multiple time points (Table 13). Assessment included study participants who were seronegative for SARS-CoV-2 at baseline and received both doses of the SD/SD regimen. After Dose 2 (median follow-up duration: 36 days, range: 1–79 days, based on data as of November 4, 2020), there were 7 hospitalizations due to COVID-19 identified in study participants who received the SD/SD regimen within the 4–12-week dosing interval, all in participants in the control group. There were no hospitalizations in the vaccine group ≥22 days after Dose 1; however, there were 2 cases hospitalized due to COVID-19 identified in the vaccine group and 16 in the control group ≥15 days after Dose 1, resulting in an estimate of vaccine efficacy of 87.6% (95% CI: 46.0 to 97.2%). The

73 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

2 hospitalizations in the vaccine group were 1 and 10 days post vaccination (median follow up: 115 days, range: 41–149).

**Table 13. Estimates of vaccine efficacy against the hospitalization, by dosing interval (SD/SD seronegative baseline efficacy set<sup>a</sup>)**

Time period of interest	Event in vaccine group (AZD1222) n/N (%)	Events in control group (MenACWY) n/N (%)	Vaccine efficacy (95% CI)
≥22 days after Dose 1 <sup>b</sup>	0/6,307 (0.0)	9/6,297 (0.1)	100% (95% CI: 49.6 to NE)
≥15 days after Dose 2 <sup>c</sup>	0/6,085 (0.0)	7/6,073 (0.1)	N/A

<sup>a</sup>Participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline; all SD/SD vaccine recipients (or respective controls)

<sup>b</sup>Based on data as of November 4, 2020

<sup>c</sup>Based on data as of December 7, 2020

**Deaths**

As of the updated data cut-off date of December 7, 2020, there has been a single death due to COVID-19 identified in a study participant in the control group.

**Asymptomatic infection and transmission**

This was an exploratory analysis conducted only in clinical trial COV002 (UK). As part of the study protocol, beginning one week after receipt of Dose 1, study participants were asked to provide weekly self-administered nose or throat swabs for RT-PCR testing. Participants were asked to report symptoms when they appeared; however, the presence or absence of symptoms at the time of sample collection was not routinely collected. An asymptomatic infection was defined as a study participant with a swab virologically confirmed for SARS-CoV-2 and who reported no clinical trial-defined symptoms of confirmed COVID-19. Study participants with virologically confirmed SARS-CoV-2 infection, but who did not report whether or not they had symptoms were classified as “unknown symptoms”.

**Table 14. Estimates of vaccine efficacy against asymptomatic infection, by dosing interval (SD/SD seronegative baseline efficacy set<sup>a</sup>)**

Dosing interval	Event in vaccine group (AZD1222) n/N (%)	Events in control group (MenACWY) n/N (%)	Vaccine efficacy (95% CI)
<b>≥22 days after Dose 1<sup>b</sup></b>			
	14/3,060 (0.5%)	15/3,064 (0.5%)	6.6% (-93.5 to 54.9%)
<b>≥15 days after Dose 2<sup>c</sup></b>			
Any interval	8/2,377 (0.3%)	11/2,340 (0.5%)	26.9% (-81.5 to 70.6%)
4–12 weeks	N/A	N/A	37.7% (-90.1 to 79.6%)
>12 weeks	N/A	N/A	-4.3% (-416.5 to 79.0%)

<sup>a</sup>Participants without prior evidence of SARS-CoV-2 infection at baseline; all SD/SD vaccine recipients (or respective controls)

<sup>b</sup>Based on data as of November 4, 2020

<sup>c</sup>Based on data as of December 7, 2020

## 74 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

An additional ad-hoc analysis combining study participants with SARS-CoV-2 asymptomatic infection or associated with unknown symptoms also failed to demonstrate the efficacy of the SD/SD regimen (3.9%, 95% CI: -72.1 to 46.4%), based on the identification of 22 cases in the vaccine group and 23 cases in the control group  $\geq 15$  days after Dose 2.

### Immunogenicity

Approximately 15% of the overall safety analysis set was targeted for inclusion in the immunogenicity analysis set. These analyses combined evidence from SD/SD and LD/SD dosing regimens, and may not completely align with the data from individual studies.

#### **Humoral immune responses**

Antibody responses, both binding and neutralizing, differed for seronegative and seropositive vaccine recipients. Vaccine recipients who were seropositive at baseline demonstrated high antibody titres 28 days after Dose 1 compared to seronegative recipients. Seronegative recipients demonstrated an increase in their immune responses 28 days after Dose 2. By contrast, seropositive recipients had decreased immune responses after Dose 2 compared to responses after Dose 1. However, immune responses for seropositive recipients at all time points were higher than those for seronegative recipients. The mechanism behind these differences, and their potential impact on vaccine efficacy and effectiveness remains unclear. A recently published article contains additional evidence on humoral responses<sup>11</sup>

Antibody responses, both binding and neutralizing, were lower in older adults (65+) than in younger adults after both the first and second dose of vaccine. Without a correlate of protection, the significance of these difference in antibody responses is unclear.

#### **Cellular immune responses**

Cellular immune responses were elicited by this vaccine. The first dose elicited Th-1 biased CD4+ T cells in both younger and older age groups. Younger vaccine recipients exhibited higher cellular immune responses than older age groups. Notably, the second vaccine dose did not augment cellular immune responses. The mechanism and the impact on vaccine efficacy and effectiveness remains unclear.

#### **Anti-Vector immune responses**

It is unclear to what extent pre-existing immunity to any adenovirus-based vaccine vector exists in the Canadian population and what impact that could have on adenovirus based vaccine safety and efficacy. It is also unclear as to what extent immunization with adenovirus-based vaccines elicits anti-vector immune responses and what impact that could have on homologous or heterologous booster doses with adenovirus-based vaccines. Evidence for a viral vector vaccine based on human adenovirus 5 (not authorized in Canada) indicated that vaccine recipients with high pre-existing immunity to the adenovirus vector had lower anti-SARS-CoV-2 immune responses<sup>26</sup>. The AstraZeneca COVID-19 vaccine uses a modified chimpanzee adenovirus vector (ChAd). AstraZeneca found no correlation between anti-ChAd neutralizing antibody responses and anti-SARS-CoV-2 immune responses. It also found that neutralizing antibody levels were not boosted after the second dose. However, neutralization is not the only anti-vector immune response that could impact vaccine-induced immunity. It remains unclear if immune responses to the ChAd vector will impact the efficacy or effectiveness of this vaccine.

## Vaccine Safety and Adverse Events Following Immunization

Safety evidence is based on interim analyses of 23,745 participants of which 12,021 received at least one dose of the AZ COVID-19 vaccine and 11,724 received a control. The safety analyses were conducted in different analysis sets. Solicited adverse events occurring within 7 days after any dose were assessed among 2,648 vaccine recipients who received at least one dose (SD) and 2,497 control recipients. Approximately one third of study participants received their second vaccine dose within 6 weeks of receiving Dose 1. The majority (~90%) of study participants in the safety cohort were less than 65 years of age. The median duration of follow-up was 105 days post-Dose 1 and 62 days post-Dose 2.

### Solicited Local Reactions

Solicited local injection site AEs were reported by 74.7% of evaluated participants within the first 7 days following any vaccine dose. Pain and tenderness were most frequently reported (54.2% and 63.7%, respectively) followed by warmth (17.7%), bruising (17.3%), redness (14.0%), pruritus (12.7%), and swelling (10.0%). The majority of solicited local reactions among vaccine recipients were mild or moderate in severity, with any grade 3 or 4 reactions being reported by ≤9.5% of participants. No Grade 4 AEs were reported. Local reactions were generally milder and reported less frequently after the second dose of the vaccine. By dose interval, the reactogenicity of the vaccine was lower in participants who received the second dose within 6 weeks following Dose 1 (38.0% versus 58.3% to 74.3% when Dose 2 was provided after ≥6 weeks).

### Solicited Systemic Reactions

Solicited systemic AEs were reported by 73.0% of evaluated participants within the first 7 days following any vaccine dose. The most common systemic solicited systemic AEs were fatigue (53.1%) and headache (52.6%). Other frequently reported systemic solicited AEs were muscle pain (44.0%), malaise (44.2%), feverishness (33.6%), chills (31.9%), joint pain (26.4%), nausea (21.9%) and fever ≥38.0°C (7.9%). Overall, the frequency of any grade 3 or 4 reaction was ≤8.3%. The single reported Grade 4 event was fever > 40°C. Across study groups, AEs were milder and reported less frequently after the second vaccine dose. By dose interval, the reactogenicity of the vaccine was lower in participants who received the second dose at <6 weeks following Dose 1 (37.6% versus 49.2% to 67.1% when Dose 2 was provided after at ≥6 weeks).

### Unsolicited Serious Adverse Events

SAE were reported by less than 1% of study participants and was similar between the vaccine and control groups (0.7% and 0.8%, respectively). There were no clear imbalances by System Organ Class (SOC). The most frequently reported SAEs by SOC were 'Infections and Infestations' (0.1% vs 0.2%) and 'Injury, poisoning and procedural complications' (<0.1% vs 0.1%).

Two SAEs (pyrexia, transverse myelitis) in the vaccine recipients were considered related to the vaccine by the study investigators. The case of pyrexia (40.5°C) occurred 2 days after dose 1 and resolved the same day following the administration of acetaminophen. The event of transverse myelitis occurred in a 37-year-old female with a family history of Charcot-Marie-Tooth type 1a (mother and brother). The participant received two doses of study intervention 77 days apart. Two weeks after the second dose, the participant developed sensory changes and clumsiness. Magnetic resonance imaging showed a lesion consistent with transverse myelitis or anterior spinal infarction. A third SAE was originally identified (C-reactive protein increase); However, after the cut-off date, causality for the SAE of C-reactive protein increase was updated by the investigator to be not treatment related.

## **Other serious adverse events**

### Demyelinating events

An event of multiple sclerosis occurred in a 37-year-old female who developed sensory symptoms about 10 days after first (and only) vaccination. The clinical episode had a duration of 3 weeks. Further follow up with MRI of spine and brain showed an acute spinal lesion and older cerebral lesions, revealing pre-existing, but previously unrecognized, multiple sclerosis.

### Death

A total of 6 deaths were reported among study participants (2 in the vaccine group and 4 in the control group). The cause of death among vaccine recipients included malignant neoplasm and fungal pneumonia, with neither considered to be related to the study intervention by the investigators.

## APPENDIX D: FREQUENCY OF SOLICITED ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION FOR COVID-19 VACCINES

**Table 15. Frequency of solicited local adverse events in authorized populations<sup>a</sup>**

AEFI	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine				Moderna COVID-19 Vaccine				AstraZeneca COVID-19 Vaccine			
	Vaccine		Placebo control		Vaccine		Placebo control		Vaccine		MenACWY control	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Pain at injection site	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Tenderness	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Redness	Common	Common	Common	Rare	Common	Common	Uncommon	Uncommon	Common	Common	Common	Uncommon
Swelling	Common	Common	Rare	Rare	Common	Very Common	Uncommon	Uncommon	Common	Common	Common	Common
Lymphadenopathy <sup>b</sup> / Axillary swelling and tenderness	NS	NS	NS	NS	Very Common	Very Common	Common	Common	NS	NS	NS	NS
Warmth	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Pruritis	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Common	Common	Common	Common
Induration	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Common	Uncommon	Common	Common

**Abbreviations:** AEFI: adverse event following immunization; MenACWY: Quadrivalent meningococcal vaccine; NS: not solicited

<sup>a</sup> Very common = occur in 10% or more of vaccine recipients, common = occur in 1 to less than 10% of vaccine recipients, uncommon= occur in 0.1% to less than 1% of vaccine recipients

<sup>b</sup> Lymphadenopathy was not a solicited adverse event for the Pfizer BioNTech COVID-19 vaccine or AstraZeneca COVID-19 vaccine and was reported as an unsolicited adverse event. Please see Appendix A and C for more details.

78 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

**Table 16. Frequency of solicited systemic adverse events in authorized populations<sup>a</sup>**

AEFI	Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine				Moderna COVID-19 Vaccine				AstraZeneca COVID-19 Vaccine			
	Vaccine		Placebo control		Vaccine		Placebo control		Vaccine		MenACWY control	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Fatigue	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Headache	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Muscle Pain	Very Common	Very Common	Common	Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common
Chills	Very Common	Very Common	Common	Common	Common	Very Common	Common	Common	Very Common	Common	Common	Common
Joint Pain	Common	Very Common	Common	Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Very Common	Common	Common
Fever <sup>b</sup>	Common	Very Common	Uncommon	Uncommon	Uncommon	Very Common	Uncommon	Uncommon	Very Common	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Feverishness <sup>b</sup>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Very Common	Very Common	Common	Common
Diarrhea	Common	Common	Common	Common	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nausea and/or Vomiting <sup>c</sup>	Uncommon	Common	Uncommon	Uncommon	Common	Very Common	Common	Common	Very Common/ Common	Common/ Uncommon	Very Common/ Uncommon	Very Common/ Uncommon

**Abbreviations:** AEFI: adverse event following immunization; MenACWY: Quadrivalent meningococcal vaccine; NS: not solicited

<sup>a</sup> Very common = occur in 10% or more of vaccine recipients, common = occur in 1 to less than 10% of vaccine recipients, uncommon= occur in 0.1% to less than 1% of vaccine recipients

<sup>b</sup> Fever was objectively reported as having a temperature  $\geq 38^{\circ}\text{C}/100.4^{\circ}\text{F}$ . Feverishness was a subjective, self-reported feeling of having fever.

<sup>c</sup> If two frequencies are reported the first reflects frequency of nausea and the second reflects the frequency of vomiting.

## APPENDIX E: APPLICATION OF THE EEFA FRAMEWORK – ETHICAL ANALYSIS OF OPTIONS FOR THE DELIVERY OF A SECOND DOSE OF MRNA COVID-19 VACCINES IN THE CONTEXT OF A LIMITED VACCINE SUPPLY

Originally published on December 23, 2020

The purpose of the EEFA (Ethics, Equity Feasibility, Acceptability) Framework<sup>2</sup> is to provide evidence-informed tools for the systematic consideration of programmatic factors in order to develop clear, comprehensive recommendations for timely, transparent decision-making. The application of the Core Ethical Dimensions Filter, an evidence-informed tool that is part of the EEFA Framework, ensures that guidance upholds and integrates core ethical dimensions for public health (respect for persons and communities, beneficence and non-maleficence, justice, and trust). This Filter incorporates the other evidence-informed tools of the EEFA Framework to assess equity, feasibility and acceptability considerations. As part of the Core Ethical Dimensions Filter, if a major risk is identified, an in-depth scenario-based ethics analysis is conducted using the following steps:

1. Identify issue and context
2. Identify ethical considerations
3. Identify and assess options
4. Select best course of action and implement
5. Evaluate

In the context of a limited initial supply of COVID-19 vaccines, the National Advisory Committee on Immunization (NACI) has identified a risk to adherence of the recommendation to offer a complete two-dose series with an authorized mRNA COVID-19 vaccine product according to the schedule summarized in Table 2 of this advisory committee statement. As such, the NACI Secretariat conducted the first three steps of the ethics analysis described above, incorporating the results of a consultation with the [Public Health Ethics Consultative Group \(PHECG\)](#) on December 15, 2020. If, due to logistical constraints, jurisdictions cannot vaccinate individuals with two doses of an authorized COVID-19 vaccine product as close as possible to the authorized or alternate schedules outlined in Table 2, they may refer to this ethics analysis to assess their options, select the best course of action to implement, and evaluate.

## SCENARIO-BASED ETHICS ANALYSIS

### Step 1: Identify issue and context

The NACI recommends that a complete vaccine series with an authorized COVID-19 vaccine should be offered to individuals in the authorized age group without contraindications to the vaccine. (Strong NACI Recommendation). NACI further recommends that the vaccine series should be completed with the same COVID-19 vaccine product. The two vaccine doses should be administered according to the authorized or alternate intervals, as outlined in Table 2 of the NACI Advisory Committee Statement. The rationale and evidence for these recommendations are summarized in the guidance document. Though the evidence continues to evolve, the balance of evidence at this time supports NACI's recommendations. NACI will continue to monitor the evidence and update recommendations as needed.

**Issue:** In the context of limited initial vaccine supply and uncertain subsequent vaccine supply, should provinces and territories immediately distribute all doses of COVID-19 vaccines without reserving half of the initial doses (to ensure completion of the two-dose vaccine series in accordance with the recommended interval in initial vaccine recipients) in order to vaccinate a greater number of people in a shorter timeframe with the first dose?

### Step 2: Identify the ethical considerations (using the Core Ethical Dimensions Filter of the EEFA Framework<sup>2</sup>)

Core Ethical Dimension for Public Health (and Description)	Considerations
<p><b>Respect for persons and communities</b></p> <p>(Right to exercise informed choice based on all available evidence)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Individual autonomy, choice and perspectives of unique and diverse populations need to be respected. Keeping doses in reserve to ensure completion of a vaccine series enhances autonomy and respect for persons and communities.</li> <li>• The public also expects that public health authorities will fulfill their responsibility to determine which course of action is in the best interest of the public when making recommendations. There is an obligation to be truthful and honest with those impacted.</li> <li>• If schedule deviations are intentionally anticipated, there should be a clear and strong rationale available to the affected population.</li> <li>• NACI's guidance is transparent about what is known and unknown regarding COVID-19 vaccines. This is included in the rationale for its recommendations to offer a complete two-dose vaccine series.</li> <li>• Informed consent of those receiving vaccine will be vital.               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, individuals can make a comparatively better informed choice than would be the case if no doses were kept in reserve.                   <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Evidence on the safety and efficacy available from clinical trials could be provided with assurance if a second dose would be provided on schedule.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

81 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Core Ethical Dimension for Public Health (and Description)	Considerations
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ It is likely that the preference of individuals wishing to be vaccinated would be to complete the vaccine series within the recommended interval for optimal protection.</li> <li>○ <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval, then the ability to make an informed choice will be limited to deciding whether to accept one dose of the vaccine in the face of considerable uncertainty about:           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ the timing of a second shipment of the authorized vaccine; and</li> <li>▪ safety and efficacy:               <ul style="list-style-type: none"> <li>a. the duration and comparative protection offered by one vs two doses of the authorized vaccine,</li> <li>b. the effectiveness of two doses that are given at a longer interval than the recommended interval,</li> <li>c. the safety and effectiveness of a mixed schedule with different vaccine products</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p>In such circumstances, it is uncertain whether individuals offered the vaccine with no guarantee of on time second dose will have the ability to make a meaningfully informed choice.</p>
<p><b>Beneficence and non-maleficence</b></p> <p>(Promotion of well-being, minimize risk of harm vs benefits)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, this will maximize benefit and minimize risks for those vaccinated in high-risk key populations<sup>19, 20</sup> that have been identified to receive initial doses of COVID-19 vaccine by NACI.</li> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval, there may be at least a short-term benefit to a greater number of individuals identified as high risk key populations<sup>19, 20</sup> with a broader distribution of the vaccine. This will promote the health of the population and minimize the overall burden of disease as much as possible immediately, in the face of significant morbidity and mortality. The timing of administration of this first dose will likely be more impactful if administered at a time when transmission of SARS-CoV-2 is highest.. Other risks of harm include:           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Risk of increased vaccine hesitancy for COVID-19 vaccines and vaccines in general               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Decreased acceptability for vaccine if vaccinated individuals get disease</li> <li>▪ Decreased trust in public health officials making recommendations</li> <li>▪ Decreased compliance to complete other vaccine series in accordance with recommended intervals</li> </ul> </li> <li>○ Risk of behaviours associated with a false sense of security in individuals vaccinated with an incomplete series</li> <li>○ Potential consequences of distributing the vaccine in a manner that is not consistent with the recommendations from the manufacturer</li> <li>○ Risk of anxiety in the vaccinated individual related to uncertainties in degree of protection and vaccine availability for a second dose</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Proportionality</b></p> <p>(Measures should be proportionate to</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, the level of risk is proportionate to the benefits gained particularly for those vaccinated in the high-risk key populations identified by NACI<sup>19, 20</sup>.</li> </ul>

82 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Core Ethical Dimension for Public Health (and Description)	Considerations
the level of risk and benefits gained)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval and subsequent supply is insufficient, the level of risk may not be proportionate to the anticipated benefits given the uncertainty of supply for a second dose, limited comparative evidence on the level and duration of protection offered by one vs two doses, and the absence of evidence on interchangeability of vaccine doses.</li> </ul>
<b>Effectiveness</b>  (Reasonable likelihood that the action will achieve goals and will be feasible)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, this may be more likely to achieve Canada's pandemic response goal: "To minimize serious illness and overall deaths while minimizing societal disruption as a result of the COVID-19 pandemic." Though there is insufficient evidence for medium to long-term efficacy for a two-dose schedule, the evidence for duration of protection from a two-dose schedule is comparatively more than evidence of protection from a one-dose schedule. Higher efficacy and maximum immune response were observed after the second COVID-19 vaccine dose.</li> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval, the likelihood that this action would achieve Canada's pandemic response goal may be diminished, due to the uncertainty in the efficacy of one dose beyond the time when the second dose should be given, as well as the uncertainty in arrival of subsequent vaccine supply. If successive shipments of vaccine are delayed, diminished, or do not arrive, this could lead to the following scenarios where the effectiveness is uncertain:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Provision of a second dose at an extended interval</li> <li>○ Provision of a second dose with another mRNA vaccine (presuming availability)</li> <li>○ Inability to provide a second dose because of a lack of vaccine supply or because the individual who received the initial dose is lost to follow up (which may be more likely in this scenario)</li> </ul> </li> <li>• However, if evidence evolves to suggest comparative protection with a single dose, delayed dose, or interchangeability of vaccines, then this option would more quickly achieve Canada's pandemic response goal with vaccination of double the number of vaccine recipients initially.</li> </ul>
<b>Precaution</b>  (Take prudent action in the face of scientific uncertainty)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Given the higher degree of scientific uncertainty surrounding a one-dose vs two-dose schedule or a mixed schedule with different vaccine products at this time, the most prudent action would be to reserve half the initial doses so that initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, until more evidence becomes available.</li> <li>• Additional evidence on the efficacy of one dose, the duration of protection of one dose, interchangeability of vaccine products, maximum intervals between doses, and security of anticipated supply could mitigate risks of distributing all doses immediately without reserving doses to complete the vaccination schedule in accordance with the recommended interval.</li> </ul>
<b>Reciprocity</b>  (Minimize the disproportionate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Healthcare providers and staff of congregate living settings that provide care for seniors are among the key populations identified to receive initial doses<sup>20</sup> of COVID-19 vaccine.</li> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval, this would minimize the risks to these individuals who take on an additional burden and</li> </ul>

83 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Core Ethical Dimension for Public Health (and Description)	Considerations
burden faced by those taking on additional risk to protect the public)	<p>increased risk to provide care to protect the public and those who are most vulnerable to severe COVID-19 disease. Vaccinating with both doses on schedule enables those who receive the vaccine to receive the greatest possible protection, based on the best scientific evidence available.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval, double the number of healthcare providers and staff of congregate living settings that provide care for seniors could be vaccinated in the initial stages of vaccine roll out. However, there is a risk that these individuals will not be protected to the same degree and for the same length of time as if they had been vaccinated with two doses in accordance with the recommended interval.</li> </ul>
<p><b>Justice</b></p> <p>(Treat people and groups with equal concern and respect)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Distributive justice</b></li> </ul> <p>(Fair and feasible distribution of resource)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Those vaccinated in the high-risk groups identified as key populations for early immunization by NACI<sup>19</sup> with the guiding principle of equity will achieve maximum protection given the current state of evidence, which supports the principle of equity.</li> <li>○ If initial vaccine supply is not sufficient to vaccinate all individuals in high risk groups identified as key populations for early immunization by NACI, then health equity principles may be undermined especially when local disease burden is high and there is some evidence of short-term protection with one dose of vaccine.</li> <li>○ Reserving doses may be less logistically feasible initially due to storage requirements of reserved doses and security of these doses in the context of high demand for vaccine.</li> <li>○ Fair and feasible distribution of resources will require consideration of when, where, and how follow up with individuals will be done to complete the vaccine series.</li> </ul> </li> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ This may provide greater access to a greater number of individuals providing at least some short-term protection, which could increase equity when local disease burden is high. However, health equity principles may be undermined if protection is not adequate and subsequent supply is insufficient, putting key populations at high risk of infection and disease.</li> <li>○ High-risk groups prioritized for early immunization<sup>19</sup> could perceive that they are not worthy of receiving the complete vaccine schedule, leading to further stigmatization and disadvantage.</li> <li>○ This may be more logistically feasible initially for vaccine rollout, however tracking of individuals for follow up dosing may be challenging and resource-intensive. Logistical considerations would include:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fair and feasible distribution of resources will require consideration of when, where and how follow up with individuals will be done, as well as the capacity of immunizers to deliver vaccine quickly and concurrently to manage individuals on delayed schedules.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

84 | RECOMMENDATIONS ON THE USE OF COVID-19 VACCINES

Core Ethical Dimension for Public Health (and Description)	Considerations
<p><b>Trust</b></p> <p>(Long term reliability, integrity, sustainable and mutually fair relationship with individuals and communities)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Whether an alternate vaccine product would be available in the setting for the second dose (e.g., Moderna COVID-19 vaccine may be destined for remote and isolated communities due to different storage and handling conditions).</li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transparency is a key element for fostering public trust. Decision-makers should document, and must be prepared to justify, the decisions that they make.</li> <li>• All plans and decisions must, as much as possible, be made with an appeal to reasons that are mutually agreed upon and work toward collaboratively derived goals.</li> <li>• Trust may be impacted by taking a programming risk management decision without supporting scientific evidence.</li> <li>• Conformity and consistency of COVID-19 immunization programs across jurisdictions in Canada is important, especially in the context of ongoing changes to and differences in recommendations in the pandemic context.</li> <li>• Providing an incomplete schedule early on could erode trust in the necessity of the complete series overall. This is of particular concern given the current state of trust in COVID-19 vaccines and vaccines generally.</li> <li>• Decisions and care should be taken to create opportunities that minimize moral distress, and maximize integrity and well-being.</li> <li>• <b>If half the initial doses are kept on reserve</b> so that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ This may have a negative impact on public trust due to a perception that only a small number of individuals are getting preferential access despite availability of additional doses. This risk can be mitigated with open communication about the rationale.</li> </ul> </li> <li>• <b>If all doses are immediately distributed</b> without reserving doses to complete the vaccine series in accordance with the recommended interval:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ This may have a negative impact on public trust in the COVID-19 immunization program, the COVID-19 response, and vaccines in general.</li> <li>○ Perceptions that certain populations are exposed to an experimental approach may be perpetuated. This is of particular concern as many of the key populations prioritized for early immunization<sup>19,20</sup> experience social inequities and stigmatization and have been subject to inappropriate research historically.</li> <li>○ The lack of consistency in approaches between jurisdictions in the initial phases of roll-out of the COVID-19 immunization program could erode public trust in the recommendations and process.</li> </ul> </li> </ul>

### Step 3: Identify and assess options

- Option 1: Distribute half of the initial doses of COVID-19 vaccine and reserve the other half to ensure that all initial vaccine recipients can receive both doses in accordance with the recommended interval.
- Option 2: Distribute all of the initial doses of COVID-19 vaccine without reserving doses to ensure completion of the vaccine series in accordance with the recommended interval. If there is uncertainty in successive vaccine supply, possible subsequent scenarios for this option include:
  - a. Subsequent vaccine supplies arrive on schedule with expected quantities of the same vaccine product
  - b. Subsequent shipments are delayed or contain less than expected vaccine quantities. If this happens, jurisdictions may be faced with the following options:
    - i. Provide second dose at extended interval with the same vaccine product
    - ii. Provide the second dose with another mRNA vaccine (presuming availability)

In assessing the different options in the initial phase of vaccine roll out, provinces and territories should consider the ethical considerations outlined above in Step 2, as well as the following elements in their local contexts:

- Ability to vaccinate high risk key populations identified by NACI to receive initial doses of COVID-19 vaccine<sup>20</sup> with current vaccine supply
- COVID-19 epidemic conditions when initial vaccine supply becomes available
- The ability of the manufacturer to provide additional doses of vaccine
- The ability of other parties involved in vaccine delivery to fulfill their obligations to ensure timely delivery
- The availability of sufficient doses to plan for contingencies in the event of spoilage, unexpected logistical issues, etc.
- The ability to evaluate the chosen option
- The need for transparency in decision-making and communication of rationale for all stakeholders, including the individual considering vaccination.

#### Conclusion:

Provinces and territories will have to determine the best course of action based on their own analysis and logistical contexts, including risks and unintended consequences that may occur as a result of delaying the second dose of vaccine, and in consideration of the in-depth ethical analysis provided here, recognizing that decisions made by provincial/territorial jurisdictions have impact throughout the country. Transparency in decision-making will be vital to foster continued trust. This ethics analysis may evolve as more evidence (e.g., effectiveness and duration of protection from the first dose of COVID-19 vaccine) emerges and as the certainty of vaccine supply increases. Research and evaluation in this area is encouraged.

# Une déclaration d'un comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Recommandations sur l'utilisation des vaccins  
contre la COVID-19

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ

## 2 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

### PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie évitable par la vaccination seront inclus.

La présente déclaration contient les conseils indépendants et les recommandations du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin doivent également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les membres de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

### 3 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

## TABLE DES MATIÈRES

TABLEAU DES MISES À JOUR .....	4
SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI .....	6
I. INTRODUCTION.....	10
II. MÉTHODOLOGIE.....	11
III. ÉPIDÉMIOLOGIE.....	12
IV. VACCINS.....	14
IV.1 Préparations des vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est approuvée au Canada .....	15
IV.2 Efficacité potentielle et efficacité réelle.....	16
IV.3 Immunogénicité .....	18
IV.4 Administration des vaccins.....	19
IV.5 Dépistage sérologique .....	23
IV.6 Conditions d'entreposage .....	23
IV.7 Administration simultanée d'autres vaccins.....	25
IV.8. Innocuité des vaccins et effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) .....	25
IV.9 Contre-indications et précautions.....	27
IV.10 Interactions médicamenteuses.....	30
IV.11 Produits sanguins, immunoglobulines humaines et moment de l'immunisation.....	31
V. RECOMMANDATIONS.....	31
V.I Options de prise en charge pour les vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada.....	44
V.II Options de gestion pour le déploiement du programme d'immunisation contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins .....	49
VI. PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE .....	56
VII. QUESTIONS LIÉES À LA SURVEILLANCE .....	59
TABLEAUX.....	61
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	62
REMERCIEMENTS .....	63
RÉFÉRENCES .....	64
ANNEXE A : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 DE PFIZER-BIONTECH .....	67
ANNEXE B : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 DE MODERNA.....	71
ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 D'ASTRAZENECA.....	77
ANNEXE D : FRÉQUENCE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SOLlicitÉS APRÈS L'ADMINISTRATION DE VACCINS CONTRE LA COVID-19.....	86
ANNEXE E : APPLICATION DU CADRE ÉÉFA – ANALYSE ÉTHIQUE DES OPTIONS POUR L'ADMINISTRATION D'UNE DEUXIÈME DOSE DE VACCIN ARNM CONTRE LA COVID-19 DANS LE CONTEXTE D'UN APPROVISIONNEMENT LIMITÉ EN VACCINS.....	88

## 4 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

### TABLEAU DES MISES À JOUR

Ce document évolutif sera mis à jour au fur et à mesure que l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 sera autorisée au Canada et que les données sur ces vaccins et la COVID-19 évolueront. Ce tableau résume les renseignements mis à jour fournis dans la version actuelle de ce document. Ce tableau résume les renseignements mis à jour fournis dans la version actuelle de ce document depuis la publication de la dernière version du document du 12 janvier 2020.

Une liste complète des modifications apportées à ce document se trouve dans le [Tableau des mises à jour : Recommandations sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19](#). Les versions antérieures complètes de ce document sont archivées et sont disponibles sur la page [Comité consultatif national de l'immunisation \(CCNI\) : Déclarations et publications](#) dans la section sur la COVID-19.

Section	Mise à jour	Date
Vaccins	Toutes les sous-sections de la rubrique Vaccins ont été mises à jour pour inclure des données probantes ou des renseignements tirés de la monographie de produit lié au vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca. Plus précisément : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tableau 1. Vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada</li> <li>• Dose, voie d'administration et calendrier</li> <li>• Efficacité et immunogénicité</li> <li>• Exigences en matière d'entreposage</li> <li>• Innocuité du vaccin et effets secondaires suivant l'immunisation</li> </ul>	2021-03-01
Vaccins	Tableau 1. Les vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada ont été mis à jour pour tenir compte de la modification de la monographie du produit COVID-19 de Pfizer BioNTech indiquant qu'un flacon multidose contient 6 doses	2021-03-01
Contre-indications et précautions	La trométhamine, associée à des réactions allergiques dans d'autres produits, a été ajoutée au Tableau 3 en tant qu'ingrédient présent dans le vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Des précisions sur la gestion des allergies et des réactions allergiques ont été ajoutées, en consultation avec le Groupe de travail du CCNI sur l'innocuité des vaccins.	2021-03-01
Contre-indications et précautions	Les allergènes potentiels du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca ont été ajoutés au Tableau 3.	2021-03-01
Interactions médicamenteuses	Ont été ajoutés des indications sur les tests cutanés à la tuberculine et les tests de libération d'interféron	2021-03-01

## 5 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Section	Mise à jour	Date
	gamma avant ou après l'administration du vaccin contre la COVID-19.	
Recommandations	Les recommandations sur le vaccin contre la COVID-19 comprennent maintenant l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, et les justifications ont été mises à jour en tenant compte des données probantes des essais cliniques sur le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca.	2021-03-01
Recommandations	A été ajouté un tableau d'options de gestion concernant l'utilisation de différents types de vaccins contre la COVID-19 autorisés par le Canada.	2021-03-01
Annexe C	Des données probantes sur l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca ont été ajoutées à une nouvelle annexe.	2021-03-01
Annexe D	La fréquence des effets secondaires suivant l'immunisation par les vaccins contre la COVID-19 a été mise à jour pour tenir compte de l'information sur le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca.	2021-03-01

## SOMMAIRE DE L'INFORMATION CONTENUE DANS LA PRÉSENTE DÉCLARATION DU CCNI

Les paragraphes suivants présentent des renseignements clés et actuels sur les vaccins contre la COVID-19 à l'intention des fournisseurs de vaccination. Les données probantes sur la COVID-19 et les vaccins contre cette maladie évoluent. Les données probantes issues des essais cliniques sont limitées en raison de la taille et de la durée du suivi des populations des essais; toutefois, des études sont en cours. Le CCNI continuera à surveiller les données et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire. Voir le reste de la Déclaration pour obtenir plus de précisions.

### Quoi

#### *Maladie*

- La nouvelle maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) est causée par le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2 (SRAS-CoV-2).
- Tout le monde peut être infecté par le SRAS-CoV-2. Cependant, certaines populations sont plus exposées au virus (p. ex., en raison de leur cadre de vie ou de travail), et d'autres sont à risque accru de maladie grave et de mort en raison de facteurs biologiques (p. ex., âge avancé, affection préexistante) et sociaux (p. ex., faible statut socio-économique, appartenance à une population racialisée), autant de facteurs qui peuvent se croiser. Les facteurs de risque d'exposition et de maladie grave peuvent se chevaucher, ce qui augmente encore le risque. Toute combinaison de ces facteurs, ainsi qu'un accès variable aux services de soins de santé, peut avoir des conséquences disproportionnées pour des populations particulières.

#### *Vaccins actuellement autorisés*

*(Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, vaccin contre la COVID-19 de Moderna, vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca)*

- Les vaccins à ARNm (acide ribonucléique messager) sont autorisés au Canada chez les personnes âgées de 16 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech) ou de 18 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 de Moderna).
- Un vaccin à vecteur viral non réplicatif est autorisé au Canada pour les personnes âgées de 18 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca). Le CCNI ne recommande pas l'utilisation de ce vaccin chez les personnes âgées de 65 ans et plus en raison du peu d'informations disponibles à ce jour sur l'efficacité de ce vaccin dans ce groupe d'âge.
- Dans les essais cliniques, tous les vaccins contre la COVID-19 sont efficaces à court terme contre la COVID-19 symptomatique et confirmée; d'autres essais sont en cours. Les vaccins contre la COVID-19 à ARNm se sont révélés d'une grande efficacité (environ 94 %). Le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca a montré une efficacité moyenne d'environ 62 % chez les 18-64 ans.
- La protection offerte par la première dose des vaccins à ARNm est inférieure à l'efficacité obtenue après la deuxième dose. La protection offerte par la première dose du vaccin à vecteur viral est comparable à l'efficacité observée après la deuxième dose, soit une protection qui s'étend jusqu'à l'administration de la deuxième dose (jusqu'à douze [12] semaines).
- Actuellement, il existe des données limitées sur la durée de la protection et sur l'efficacité de ces vaccins pour prévenir la mort, l'hospitalisation, l'infection asymptomatique et pour réduire la transmission du SRAS-CoV-2; mais des études sont en cours.

## 7 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Aucun problème grave en matière d'innocuité relativement au vaccin n'a été relevé à ce jour lors des essais cliniques; cependant, des études sont en cours. Pour chacun des vaccins, on a déclaré que certains événements indésirables (ÉI) sollicités étaient très communs chez les sujets vaccinés (10 % d'entre eux ou plus). Cependant, ils sont légers ou modérés et transitoires, se résolvant en quelques jours. Il s'agit notamment de douleurs au site d'injection, de fatigue, de maux de tête, de douleurs musculaires, de frissons, de douleurs articulaires et de fièvre. Durant les essais cliniques relatifs aux vaccins à ARNm, certains ÉI, dont de la fièvre, sont plus fréquents après la deuxième dose; ce n'était pas le cas pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca.
- Il n'existe actuellement que peu de données sur les différences d'efficacité ou d'innocuité du vaccin entre les personnes ayant préalablement été infectées par le SRAS-CoV-2 et celles qui ne l'avaient pas encore été au moment de la vaccination.

### Qui

Le CCNI fait les recommandations suivantes :

Une série complète de vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés *devrait* être proposée:

- aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé sans contre-indications au vaccin. Dans le contexte d'un approvisionnement en vaccins limité, les premières doses du vaccin à ARNm contre la COVID-19 devraient être réservées en priorité aux populations clés énumérées dans le document Orientations sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19 du CCNI.
  - En raison de l'efficacité supérieure sous-entendue, le vaccin à ARNm contre la COVID-19 est recommandé de préférence aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé sans contre-indications, en particulier aux personnes présentant le plus grand risque de maladie grave et de décès et le plus grand risque d'exposition à la COVID-19 qui ont la priorité de vaccination précoce.
  - Dans le contexte d'un approvisionnement en vaccins limité, le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca peut être proposé aux personnes âgées de 18 à 64 ans sans contre-indications si :
    - i. les avantages d'une vaccination précoce l'emportent sur les limitations d'une vaccination avec un vaccin moins efficace;
    - ii. la facilité du transport, de l'entreposage et de la manipulation de ce vaccin assure l'accès à la vaccination qui peut être autrement difficile;
    - iii. le consentement éclairé comprend une discussion sur les options actuellement disponibles et sur le calendrier des futurs vaccins.

Une série complète de vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés *peut* être proposée:

- aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé, sans contre-indications au vaccin, qui ont déjà eu une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR. Dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, les premières doses peuvent être réservées en priorité aux personnes qui n'ont pas encore été infectées par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR. Il n'est pas nécessaire de procéder à un test de dépistage d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 avant la vaccination contre la COVID-19.

Pour certaines populations qui ont été exclues des essais cliniques ou représentées par un moindre nombre de participants, le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés, si une évaluation des risques révèle que les avantages de la vaccination l'emportent sur les risques potentiels pour l'individu (par exemple, lorsque le risque de subir de graves conséquences de la COVID-19 ou le risque d'exposition au SRAS-CoV-2 est élevé) ou pour le fœtus/nourrisson (en cas de grossesse/allaitement) et si le

## 8 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

consentement éclairé comprend une discussion sur l'insuffisance des preuves dans ces populations :

- les personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement
- les personnes souffrant d'un trouble auto-immun;
- les femmes enceintes ou qui allaitent;
- les adolescents de 12 à 15 ans (seul le *vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech peut être proposé*)

Ces recommandations peuvent changer à mesure que de nouvelles données sur la sécurité ou l'efficacité dans ces populations seront disponibles.

*Le CCNI recommande également ce qui suit :*

- À l'heure actuelle, tous les individus devraient continuer à appliquer les mesures de santé publique recommandées pour la prévention et le contrôle de l'infection par le SRAS-CoV-2 et sa transmission, indépendamment de la vaccination par un vaccin contre la COVID-19, en raison de l'insuffisance de preuves sur la durée de la protection et l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 pour prévenir l'infection asymptomatique et réduire la transmission du SRAS-CoV-2.
- Les programmes de vaccination systématique et la vaccination avec d'autres vaccins recommandés par le CCNI devraient se poursuivre pendant la pandémie de COVID-19 avec une mitigation des risques de transmission de COVID-19 pendant le processus de vaccination, comme indiqué dans les Lignes directrices provisoires sur la continuité des programmes d'immunisation pendant la pandémie de COVID-19.
- Les essais cliniques évaluant les vaccins contre la COVID-19 devraient continuer à être encouragés de façon à inclure les personnes potentiellement vulnérables aux maladies liées à des facteurs biologiques (p. ex., affections préexistantes, fragilité, grossesse et allaitement, immunodéficience) et sociaux (p. ex., résidence dans des établissements de soins de longue durée ou dans des lieux surpeuplés/éloignés, appartenance à une population racialisée, profession) afin de s'assurer que les options en matière de vaccins sont corroborées par de solides données sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, comme l'indiquent les directives du CCNI sur les priorités de recherche pour les vaccins contre la COVID-19 à l'appui des décisions de santé publique. De plus, le CCNI recommande la continuation des essais cliniques et des suivis des participants aussi longtemps que possible du point de vue éthique afin d'établir le niveau d'immunité nécessaire pour prévenir la maladie, la durée de protection, l'efficacité chez diverses sous-populations et l'innocuité à moyen et à long termes.
- En plus des activités de pharmacovigilance des vaccins qui sont en cours au Canada avec les essais cliniques de Phase 4 et les études post-commercialisation, il est recommandé de mener des recherches supplémentaires et de surveiller la vaccination contre la COVID-19, en particulier parmi les populations qui ne sont pas actuellement incluses dans les essais cliniques (p. ex., les femmes enceintes, les mères allaitantes, les personnes immunodéprimées, les personnes âgées vivant dans des établissements de soins collectifs, les enfants et les adolescents).

*Le CCNI continue de recommander les éléments suivants pour guider la prise de décision éthique, comme l'indique son document Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19 :*

## 9 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Des efforts devraient être fournis pour améliorer l'accès aux services de vaccination afin de réduire les iniquités en matière de santé, sans aggraver la stigmatisation ou la discrimination, et pour faire participer les populations systématiquement marginalisées et les populations racialisées à la planification des programmes d'immunisation.
- Les administrations devraient assurer une surveillance étroite et rapide de l'innocuité, de l'efficacité des vaccins et de la couverture vaccinale dans différentes populations clés, ainsi qu'une immunisation efficace et utile des populations des communautés difficiles d'accès, éloignées et isolées.
- Des efforts devraient être fournis pour améliorer les connaissances sur les bienfaits des vaccins en général et des vaccins contre la COVID-19, en particulier lorsqu'ils seront disponibles, afin de lutter contre la désinformation et communiquer de manière transparente sur les décisions d'attribution des vaccins contre la COVID-19.

### Comment

- Les vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés sont administrés par voie intramusculaire en deux doses, la deuxième dose étant administrée selon le calendrier du Tableau 2.
- On devrait viser à terminer la série de vaccins avec le même produit.
- Il n'est pas nécessaire de procéder à des tests sérologiques avant ou après la vaccination contre la COVID-19 pour évaluer l'immunité préalable au SRAS-CoV-2 ou la réponse immunitaire au vaccin.
- Les vaccins contre la COVID-19 ne devraient pas être administrés simultanément avec d'autres vaccins vivants ou inactivés pour le moment, à moins que ces autres vaccins ne soient nécessaires pour la prophylaxie post-exposition.
- Les vaccins contre la COVID-19 ne devraient pas être administrés simultanément avec des anticorps monoclonaux ou du plasma de convalescents.

### Pourquoi

- La pandémie de COVID-19 a provoqué une morbidité et une mortalité importantes, ainsi que des perturbations sociales et économiques au Canada et dans le monde entier. Les vaccins contre la COVID-19 autorisés dont l'utilisation est recommandée par le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) dans la présente déclaration se sont révélés sûrs, ainsi qu'efficaces, contre la maladie à coronavirus 2019 symptomatique confirmée en laboratoire.

## I. INTRODUCTION

L'objectif de la réponse du Canada à la pandémie est de réduire au minimum le risque de maladie grave et de décès tout en atténuant les perturbations sociales pouvant être subies par la population durant la pandémie de COVID-19. Des vaccins contre la COVID-19 sûrs et efficaces pourraient contribuer à l'atteinte de cet objectif. Des essais cliniques portant sur de nombreux vaccins expérimentaux contre la COVID-19 sont en cours.

Le présent document d'orientation fournira des recommandations sur l'utilisation du ou des vaccins contre la COVID-19 autorisés dont l'utilisation est approuvée au Canada, et au fur et à mesure de l'évolution des données probantes sur les vaccins autorisés.

Vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est actuellement autorisée au Canada :

- L'utilisation du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech a été autorisée au Canada le 9 décembre 2020.
- L'utilisation du vaccin contre la COVID-19 de Moderna a été autorisée au Canada le 23 décembre 2020.
- L'utilisation du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca a été autorisée au Canada le 26 février 2021.

Les données probantes sur la COVID-19 et les vaccins contre la COVID-19 évoluent rapidement. À ce jour, le CCNI a publié les documents d'orientation fondés sur des données probantes suivants :

1. Priorités de recherche pour les vaccins contre la COVID-19 à l'appui des décisions de santé publique, afin d'orienter les essais cliniques des vaccins expérimentaux contre la COVID-19 pour protéger contre l'infection, les maladies graves et les décès causés par le SRAS-CoV-2.
2. Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19, pour planifier l'attribution efficace, efficiente et équitable d'un vaccin contre la COVID-19, à terme, lorsque l'approvisionnement initialement limité en vaccins nécessitera d'immuniser certaines populations avant les autres.
3. Orientations sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19 pour une administration prioritaire efficace et équitable des premières doses de vaccin contre la COVID-19 afin d'aider à la planification de l'attribution des premiers programmes d'immunisation contre la COVID-19.
4. En ce qui concerne l'établissement de l'ordre de priorité des différents groupes de population, sont fournies des orientations pour une répartition équitable, éthique et efficace des vaccins contre la COVID-19 autorisés, dans le contexte de l'arrivée échelonnée de l'approvisionnement en vaccins, qui nécessitera de vacciner en priorité certaines populations avant les autres.
5. Les recommandations sur l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 ont été publiées à l'origine le 12 décembre 2020 et mises à jour de façon itérative avec l'arrivée de nouvelles données probantes et avec l'autorisation de vaccins contre la COVID-19 supplémentaires.

## 11 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

### **Objectif des orientations :**

L'objectif de la présente déclaration du comité consultatif est de fournir des conseils sur l'utilisation efficace et équitable des vaccins contre la COVID-19 autorisés au Canada dans le contexte de leur autorisation échelonnée. Ce document évolutif sera mis à jour au fur et à mesure que l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 sera autorisée au Canada et que les données sur ces vaccins évolueront. Dans le présent document d'orientation, les données probantes et la justification des recommandations ainsi que les lacunes actuelles dans les connaissances (p. ex., en raison de l'ampleur et du suivi à court terme des essais cliniques en cours) seront résumées. Les détails concernant les essais cliniques portant sur les caractéristiques de vaccins contre la COVID-19 particuliers figureront dans les annexes.

## II. MÉTHODOLOGIE

Les détails du processus d'élaboration des recommandations du CCNI peuvent être consultés ailleurs <sup>(1,2)</sup>.

En bref, voici les étapes générales de la préparation d'une déclaration du comité consultatif du CCNI :

1. Synthèse des connaissances;
2. Synthèse du corpus de données sur les avantages et les risques, compte tenu de la qualité des données probantes synthétisées et de l'ampleur et de la certitude des effets observés dans l'ensemble des études;
3. Transposition des données probantes en recommandations.

Afin d'élaborer des recommandations détaillées et appropriées au sujet des programmes d'immunisation, le CCNI tient compte d'un certain nombre de facteurs. Outre l'évaluation critique des données probantes sur le fardeau de la maladie et les caractéristiques des vaccins (comme l'innocuité, l'immunogénicité, l'efficacité potentielle et réelle), le CCNI utilise un cadre publié revu par des pairs et des outils fondés sur des données probantes pour s'assurer que les questions liées à l'éthique, à l'équité, à la faisabilité et à l'acceptabilité (ÉÉFA) sont systématiquement évaluées et intégrées dans ses orientations<sup>(2)</sup>. Le secrétariat du CCNI a appliqué ce cadre avec les outils fondés sur des données probantes qui l'accompagnent (filtres d'éthique intégrés, matrice d'équité, matrice de faisabilité, matrice d'acceptabilité) afin de prendre systématiquement en compte ces facteurs programmatiques dans l'élaboration de recommandations claires, complètes et appropriées pour une prise de décision transparente en temps utile. Pour plus de détails sur l'élaboration et l'application du cadre ÉÉFA et des outils fondés sur des données probantes (y compris les filtres et matrices déjà mentionnés), voir le document [A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations](#) (en anglais seulement).

Pour les besoins de la présente déclaration du comité consultatif, le CCNI a utilisé le cadre GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) pour élaborer des recommandations axées sur la population. De plus amples renseignements sur ce cadre peuvent être consultés dans le document [GRADE Handbook](#) (en anglais seulement).

Le 25 novembre 2020, le CCNI a examiné et approuvé les questions de politiques importantes utilisées pour orienter l'élaboration des recommandations et a évalué les résultats en fonction de leur importance pour la prise de décision. Le Comité canadien sur l'immunisation (CCI) a fourni des commentaires sur ces questions afin d'assurer leur harmonisation avec les besoins du

## 12 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

programme. D'importantes considérations d'ordre éthique concernant les questions de politiques clés ont été présentées le 26 novembre 2020, le 15 décembre 2020 et le 26 janvier 2021 au Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique de l'ASPC, qui a fourni une évaluation des considérations éthiques pertinentes pour l'élaboration de recommandations. La synthèse des connaissances et l'évaluation de la qualité des données probantes non publiées des essais cliniques ont été effectuées par le secrétariat du CCNI et ont été corroborées par l'évaluation des résultats par le CCNI. Les données non publiées des essais cliniques de Phases 1, 2 et 3 ont été présentées au Groupe de travail sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque et au CCNI pour discussion. Les recommandations proposées ont ensuite été présentées et approuvées à l'occasion de réunions d'urgence du CCNI. On trouvera dans le texte une description des considérations pertinentes, des justifications des décisions et des lacunes dans les connaissances.

### Dates clés

- Le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech a fait l'objet d'une discussion le 4 décembre 2020, et les recommandations connexes ont été approuvées le 7 décembre 2020.
- Le vaccin contre la COVID-19 de Moderna a fait l'objet d'une discussion le 14 décembre 2020, et les recommandations connexes ont été approuvées le 17 décembre 2020.
- Le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca a fait l'objet d'une discussion le 19 janvier, le 28 janvier et le 24 février 2021, et les recommandations connexes ont été approuvées le 24 février 2021.
- Les considérations relatives à un intervalle prolongé entre les doses des vaccins autorisés dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, et les clarifications des recommandations pour les populations qui avaient été exclues des essais cliniques ou représentées par un moindre nombre de participants, ont été discutées le 7 janvier 2021 et approuvées le 8 janvier 2021.

## III. ÉPIDÉMIOLOGIE

Les renseignements sur la COVID-19 évoluent continuellement. La section suivante décrit la base des connaissances actuelles, et souligne les meilleures données canadiennes disponibles, lorsque possible. Pour accéder aux mises à jour les plus récentes concernant certains aspects précis, voir les liens ci-dessous.

### Description de la maladie

#### Agent infectieux

La COVID-19 est causée par le SRAS-CoV-2, qui a été reconnu pour la première fois à Wuhan, en Chine, en décembre 2019.

#### Transmission

Les données probantes actuelles laissent entendre que la COVID-19 se propage par les gouttelettes respiratoires et les aérosols créés lorsqu'une personne infectée tousse, éternue, chante, crie ou parle. Une personne peut être infectieuse pendant une période pouvant aller jusqu'à trois jours avant de présenter des symptômes.

## 13 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Vous trouverez de plus amples renseignements liés à la transmission de la COVID-19 sur les pages Web de l'ASPC [COVID-19 : Principaux modes de transmission](#) et [Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens](#).

### Facteurs de risque

Tout le monde peut être infecté par le SRAS-CoV-2. Cependant, certaines populations sont plus exposées au virus (par exemple, en raison de leur cadre de vie ou de travail), et d'autres sont exposées à un risque accru de maladie et de complications graves (p. ex., hospitalisation et décès) en raison de divers facteurs biologiques (par exemple, âge avancé, affection préexistante) et sociaux (par exemple, statut socio-économique, appartenance à une population racialisée) qui peuvent se croiser. L'exposition et le risque de facteurs de maladie grave peuvent se chevaucher, ce qui augmente encore le risque. Toute combinaison de ces facteurs, ainsi que l'accès variable aux services de soins de santé, peut avoir des conséquences disproportionnées pour certaines populations particulières caractérisées par des taux accrus d'infection et de maladie, de maladie grave, d'hospitalisation ou de décès.

Voir la [Déclaration du comité consultatif du CCNI sur les principales populations à vacciner en priorité contre la COVID-19](#) et la matrice d'équité<sup>(3)</sup> pour obtenir un résumé des iniquités associées à la COVID-19, les raisons possibles de ces iniquités et leurs recoupements, et les interventions suggérées pour réduire les iniquités et améliorer l'accès aux vaccins.

De plus amples renseignements sur les facteurs de risque associés à la COVID-19 peuvent être consultés sur les pages Web de l'ASPC [Personnes susceptibles de présenter une forme grave de la maladie ou des complications si elles contractent la COVID-19](#) et [Les populations vulnérables et la COVID-19](#).

### Spectre de la maladie clinique

La durée médiane de la période d'incubation de la COVID-19 a été estimée à 5 ou 6 jours entre l'exposition et l'apparition des symptômes, la plupart des individus (97,5 %) constatant le développement de symptômes dans les 11,5 jours suivant l'exposition.

Le tableau clinique et les symptômes de la COVID-19 varient en fréquence et en gravité. À ce jour, il n'existe aucune liste de symptômes pour laquelle une spécificité élevée ou une sensibilité élevée à la COVID-19 n'a été validée.

De plus amples renseignements sur le spectre de la maladie clinique peuvent être consultés sur la page Web de l'ASPC suivante : [Signes, symptômes et gravité de la COVID-19 : Guide à l'intention des cliniciens](#).

### Incidence de la maladie

#### À l'échelle mondiale

Des données internationales actualisées sur les cas et les décès liés à la COVID-19 sont accessibles à l'adresse suivante : <https://sante-infobase.canada.ca/covid-19/international/>

## 14 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Des mises à jour épidémiologiques hebdomadaires mettant en évidence les principales données mondiales, régionales et nationales sur les cas et les décès liés à la COVID-19 sont accessibles auprès de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) à l'adresse suivante (en anglais seulement) :

<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

### À l'échelle nationale

Des données actualisées à l'échelle nationale, provinciale et territoriale sur les cas et les décès liés à la COVID-19 au Canada au fil du temps peuvent être consultées sur la page Web de l'ASPC suivante : [Maladie à coronavirus \(COVID-19\) : Mise à jour sur l'éclosion.](#)

## IV. VACCINS

La section suivante résume les renseignements sur les vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada. De plus amples renseignements sur les vaccins figurent aux Annexes A à D. Un panorama de la situation actuelle concernant tous les vaccins expérimentaux contre la COVID-19 au stade de l'évaluation clinique peut être consulté sur la page Web de l'OMS suivante (en anglais seulement) : [Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines](#). Aux termes de l'[Arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la COVID-19](#), Santé Canada peut prendre des décisions réglementaires à l'égard des vaccins contre la COVID-19 pour lesquels les essais cliniques de Phase 3 en vue de l'autorisation de l'utilisation au Canada sont achevés.

La plupart des vaccins expérimentaux en cours d'élaboration dont l'utilisation pourrait être autorisée au Canada font appel à diverses technologies pour administrer la protéine de spicule (protéine S) du SRAS-CoV-2 aux personnes vaccinées. Cette protéine est exprimée à la surface du SRAS-CoV-2 et constitue une cible majeure pour la liaison et la neutralisation des anticorps ainsi que pour les réponses immunitaires à médiation cellulaire.

### Vaccins à ARNm

Les vaccins contre la COVID-19 à ARN messager (ARNm) contiennent des nucléotides modifiés délivrant des instructions génétiques pour neutraliser les protéines des spicules du SRAS-CoV-2. Une formulation de nanoparticules lipidiques permet d'acheminer l'ARNm dans les cellules du sujet vacciné. Une fois à l'intérieur du cytoplasme d'une cellule, l'ARNm ordonne aux mécanismes de production de protéines intracellulaires de libérer l'antigène qui s'ancrera sur les protéines externes des spicules transmembranaires. L'ARNm ne pénètre pas dans le noyau de la cellule et ne modifie pas l'ADN humain. Pour induire des réactions immunitaires humorales et cellulaires, le système immunitaire est mobilisé à la fois par les protéines des spicules transmembranaires et par les récepteurs immunitaires porteurs des antigènes qui se fixeront aux spicules. L'ARNm, les nanoparticules lipidiques, et les protéines de spicule sont dégradés ou excrétés dans les jours ou les semaines qui suivent l'immunisation. Les vaccins à ARNm ne sont pas des vaccins vivants et ne peuvent pas provoquer d'infection chez l'hôte.

### Vaccins à vecteur viral non répliquatif

Les vaccins contre la COVID-19 basés sur des plateformes de vecteurs viraux se servent d'un virus modifié pour transporter les gènes contenant le code des protéines de spicule du SRAS-CoV-2 dans les cellules hôtes. Un virus vecteur est un type d'adénovirus qui a été modifié pour porter les gènes de la COVID-19 et pour en empêcher la réplication. Ces modifications visent à empêcher le vecteur viral de propager la maladie (c'est-à-dire qu'ils ne se reproduisent pas). Une

## 15 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

fois à l'intérieur de la cellule, les gènes de la protéine de spécule du SRAS-CoV-2 sont transcrits en ARNm dans le noyau et se traduisent en protéines dans le cytosol de la cellule. Le vaccin d'AstraZeneca contient un vecteur adénovirus modifié du chimpanzé (ChAd).

### IV.1 Préparations des vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est approuvée au Canada

**Tableau 1. Vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada**

Nom de marque du produit	Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech	Vaccin contre la COVID-19 de Moderna	Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca
Type de vaccin	ARNm	ARNm	Vecteur viral non répliquatif (ChAd)
Date d'autorisation au Canada	9 décembre 2020	23 décembre 2020	26 février 2021
Groupe d'âge pour lequel le vaccin est approuvé	16 ans et plus	18 ans et plus	18 ans et plus
Dose	0,3 mL (30 mcg d'ARNm) <sup>a</sup>	0,5 mL (100 mcg d'ARNm)	0,5 mL (5 x 10 <sup>10</sup> particules virales)
Calendrier <sup>b</sup>	2 doses, à 3 semaines d'intervalle	2 doses, à 4 semaines d'intervalle	2 doses, de 4 à 12 semaines d'intervalle
Voie d'administration	IM	IM	IM
Nature de l'antigène	Protéine de spécule en perfusion transmembranaire	Protéine de spécule en perfusion transmembranaire	Protéine de spécule transmembranaire
Adjuvant (si présent)	Aucun	Aucun	Aucun
Exigences relatives à l'entreposage primaire avant la perforation	-80 °C à -60 °C <sup>c</sup>	-25 °C à -15 °C <sup>c, d</sup>	De +2 °C à +8 °C
Exigences relatives à l'entreposage avant perforation <sup>c</sup>	120 heures (5 jours) à une température comprise entre +2 °C à +8 °C OU 2 heures à une température maximale de +25 °C	30 jours à une température comprise entre +2 °C et +8 °C OU 12 heures à une température comprise entre +8 °C et +25 °C	De +2 °C à +8 °C
Diluant	Oui	Non	Non
Limite d'utilisation après perforation	6 heures <sup>e</sup> à une température comprise entre +2 °C et +25 °C	6 heures entre +2 °C et +25 °C	6 heures à température ambiante (jusqu'à +30 °C)

## 16 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Nom de marque du produit	Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech	Vaccin contre la COVID-19 de Moderna	Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca
			<b>Ou</b> 48 heures de +2 °C à +8 °C.
Présentations offertes	Flacon multidose (6 doses) <sup>a</sup> , sans agent de conservation	Flacon multidose (10 doses), sans agent de conservation	Fiole multidoses (8 et 10 doses), sans agent de conservation

**Abbreviations :** ChAd : adénovirus du chimpanzé; IM : intramusculaire; ARNm : acide ribonucléique messager

<sup>a</sup> Après dilution, la fiole contient 6 doses de 0,3 mL. Cependant, des seringues et/ou des aiguilles à faible volume mort peuvent être utilisées pour prélever 6 doses dans chaque fiole. L'information incluse dans la présente monographie au sujet du nombre de doses par fiole après la dilution a préséance sur la mention du nombre de doses sur les étiquettes et les boîtes de fioles. En utilisant des seringues et des aiguilles standards, le volume pourrait être insuffisant pour permettre le prélèvement d'une 6e dose dans une même fiole. Voir la monographie du produit disponible dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada](#) pour le choix du diluant, les instructions de dilution, et le type de seringues qui peuvent être utilisées pour extraire 6 doses d'un seul fiole.

<sup>b</sup> Calendrier autorisé. Pour de plus amples informations relatives aux recommandations du CCNI sur les intervalles entre les doses, voir le Tableau 2.

<sup>c</sup> À l'abri de la lumière pendant l'entreposage.

<sup>d</sup> Ne pas le stocker sur de la glace sèche ou à une température inférieure à -40 °C.

<sup>e</sup> Une fois dilué, le vaccin doit être utilisé dans les six (6) heures.

### IV.2 Efficacité potentielle et efficacité réelle

Comme seules des données provenant d'essais cliniques à court terme sont disponibles, la durée d'efficacité du vaccin contre la COVID-19 et son efficacité réelle ou de terrain sont actuellement inconnues. Cependant, des études sont en cours.

La section suivante présente les principales données sur l'efficacité des vaccins à ARNm contre la COVID-19 qui ont été autorisés (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et du vaccin contre la COVID-19 à vecteur viral (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca) uniquement. Pour obtenir de plus amples renseignements concernant le plan d'étude, y compris la population étudiée, la durée du suivi et l'utilité en ce qui a trait aux vaccins autorisés, veuillez consulter le résumé des données probantes à l'[Annexe A](#) (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech), [Annexe B](#) (vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et [Annexe C](#) (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca).

#### Efficacité contre la COVID-19 symptomatique

Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 actuellement autorisés se sont révélés très efficaces à court terme contre la maladie symptomatique confirmée (présence d'un ou plusieurs symptômes, et confirmation en laboratoire de l'infection par le SRAS-CoV-2) une à deux semaines après avoir reçu la série complète de deux doses. Les vaccins à ARNm autorisés ont une utilité comparable chez les adultes présentant une ou plusieurs comorbidités, ainsi que chez les jeunes adultes et les personnes âgées. Toutefois, les données probantes disponibles chez les adultes d'un âge beaucoup plus avancé (p. ex., 85 ans et plus) et dans les établissements de soins de longue durée sont limitées. Lors des essais cliniques, le vaccin à vecteur viral actuellement autorisé a montré une efficacité modérée à court terme contre la COVID-19 symptomatique (présence d'au moins un symptôme prédéfini de la COVID-19 plus confirmation en laboratoire de l'infection par le SRAS-CoV-2) chez les adultes de 18 à 64 ans au moins deux semaines après avoir reçu la série complète des deux doses standard du vaccin. À l'heure actuelle, les données concernant les adultes de ≥65 ans sont insuffisantes pour conclure à l'efficacité du vaccin dans cette tranche

## 17 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

d'âge. Le vaccin est tout aussi efficace chez les adultes  $\geq 18$  ans avec et sans comorbidités prédéfinies (présence d'une ou plusieurs maladies cardiovasculaires légères à modérées et contrôlées, de maladies respiratoires, de diabète ou d'obésité).

Les données des essais cliniques établissent que les vaccins à ARNm contre la COVID-19 autorisés sont utiles à court terme chez les individus présentant ou non des signes d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2. Toutefois, les participants dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée en laboratoire avant l'inscription ont été exclus des essais, et le nombre de participants à l'essai présentant des signes d'infection antérieure (selon la définition de ce terme énoncée dans le protocole de l'essai) et chez lesquels la maladie à coronavirus 2019 symptomatique a été confirmée au cours de l'essai était peu nombreux. Par conséquent, l'efficacité dans cette population et la façon dont elle se compare à l'efficacité chez les participants sans signe d'infection antérieure sont inconnues pour le moment.

La première dose de vaccins contre la COVID-19 autorisés s'est révélée offrir à tout le moins une protection à court terme contre la COVID-19 confirmée. L'efficacité la plus élevée s'observe après l'administration de la deuxième dose. Il n'existe actuellement aucune donnée probante concernant l'utilité à moyen ou à long terme du vaccin contre la COVID-19 autorisé, mais des essais sont en cours, et la présente déclaration sera mise à jour à mesure que les données probantes deviendront disponibles.

### **Efficacité contre la maladie grave**

Il existe un nombre limité de données permettant d'évaluer l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 autorisés pour ce qui est des hospitalisations ou des décès en particulier, mais des études sont en cours et d'autres données probantes sont attendues.

Les vaccins contre la COVID-19 autorisés semblent efficaces contre les complications graves liées à la COVID-19 (définies comme la maladie à coronavirus 2019 confirmée en laboratoire présentant l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes : signes cliniques au repos indicateurs d'une maladie systémique grave; insuffisance respiratoire; signes de choc; dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu important; admission à l'unité de soins intensifs ou décès). Toutefois, la durée du suivi de ce résultat a été courte dans les essais des deux vaccins à ARNm, et le nombre de cas graves qui ont été observés à ce jour dans l'un des essais cliniques (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech) est faible. À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour estimer l'efficacité du vaccin à vecteur viral contre les cas de COVID-19 graves.

### **Efficacité contre l'infection asymptomatique et la transmission**

Les données préliminaires issues de l'essai clinique en cours sur le vaccin contre la COVID-19 de Moderna ont démontré une plus faible prévalence de positivité du SRAS-CoV-2 par PCR chez les participants asymptomatiques à un moment donné (avant la deuxième dose) et par conséquent, de l'excrétion virale, dans le groupe qui a reçu le vaccin par rapport au groupe placebo. Toutefois, les données actuelles sont insuffisantes pour tirer des conclusions. Les analyses exploratoires du vaccin à vecteur viral n'ont pas montré d'efficacité contre les infections asymptomatiques par le SRAS-CoV-2 confirmées, mais le nombre d'infections asymptomatiques était faible. Des études sont en cours pour ces vaccins.

### **Efficacité contre les variants préoccupants**

Les données sur l'efficacité des vaccins à ARNm contre la COVID-19 autorisés (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et du vaccin contre la COVID-19 à vecteur viral (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca) contre les variants

## 18 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

préoccupants sont en pleine évolution. Le CNNI continuera à surveiller les données probantes et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire.

### IV.3 Immunogénicité

Aucun corrélat immunologique de protection n'a été déterminé pour le SRAS-CoV-2; par conséquent, toutes les données probantes immunologiques à l'appui de l'efficacité du vaccin sont indirectes et ne peuvent être utilisées directement pour estimer l'efficacité.

Il existe plusieurs lacunes importantes dans les connaissances qui nuisent à la compréhension des réponses immunitaires au vaccin contre la COVID-19 :

- les types de réponses immunitaires qui sont importants pour la protection contre l'infection, la maladie ou la transmission;
- la durabilité des réponses immunitaires et leur évolution dans le temps;
- la comparaison entre les réponses immunitaires à une infection naturelle et les réponses provoquées par un vaccin;
- la différence dans les réponses immunitaires selon la population (p. ex., chez les individus immunodéprimés, les enfants) ou selon l'état sérologique pour le SRAS-CoV-2 (c.-à-d. une COVID-19 antérieure);
- la différence dans les réponses immunitaires en fonction de l'infection antérieure par des coronavirus autres que le SRAS-CoV-2.

En raison des limitations du nombre de participants et des données sur la durée du suivi dans les essais cliniques sur la COVID-19, les données probantes à long terme sur l'immunogénicité sont inconnues. Cependant, des études sont en cours.

La section suivante présente les principales données sur l'immunogénicité des vaccins à ARNm contre la COVID-19 qui ont été autorisés (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et du vaccin contre la COVID-19 à vecteur viral (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca) uniquement. Pour obtenir de plus amples renseignements concernant le plan d'étude, y compris la population étudiée, la durée du suivi et l'immunogénicité en lien avec les vaccins autorisés, veuillez consulter le résumé des données probantes à l'[Annexe A](#) (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech), à l'[Annexe B](#) (vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et à l'[Annexe C](#) (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca).

#### Réponses immunitaires humorales

Tous les vaccins contre la COVID-19 autorisés induisent des réactions immunitaires humorales, y compris des réactions à anticorps de liaison et de neutralisation. Les réactions humorales ont atteint un pic après la deuxième dose de vaccin à ARNm et après la deuxième dose de vaccin d'AstraZeneca chez les participants qui n'avaient pas été infectés auparavant. Certains vaccins entraînent des réactions immunitaires plus fortes chez les populations jeunes : voir l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#) et l'[Annexe C](#) pour plus de détails.

Les vaccins à base de vecteurs viraux peuvent induire des réactions immunitaires anti-vectorielles, qui peuvent avoir un impact sur l'efficacité et l'efficacité futures du vaccin et peuvent varier selon l'âge, la dose et l'intervalle entre les doses.

#### Réponses immunitaires cellulaires

Il a été démontré que tous les vaccins contre la COVID-19 autorisés déclenchent des réactions immunitaires cellulaires. Les réactions immunitaires cellulaires ont augmenté après la deuxième

## 19 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

dose du vaccin à ARNm contre la COVID-19, tandis que les réponses au vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca se sont maintenues ou ont diminué après la deuxième dose. Voir l'[Annexe A](#), l'[Annexe B](#) et l'[Annexe C](#) pour plus de détails.

### IV.4 Administration des vaccins

Pour obtenir des renseignements spécifiques aux vaccins, voir le dépliant du produit ou l'information contenue dans la monographie de produit disponible dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de Santé Canada. Voir le chapitre [Méthodes d'administration des vaccins](#) dans le Guide canadien d'immunisation (GCI), Partie 1 - Information clé sur l'immunisation, pour de plus amples renseignements.

Comme pour l'administration normale de tous les vaccins, les vaccins contre la COVID-19 devraient être administrés dans des conditions permettant de gérer l'anaphylaxie. Voir le site [Anaphylaxie et autres réactions aiguës après la vaccination](#) dans le Guide canadien d'immunisation (GCI), Partie 2 – La sécurité des vaccins pour obtenir des renseignements sur la gestion de l'anaphylaxie après la vaccination.

#### IV.4.1 Dose, voie d'administration et calendrier

##### Dose

Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech

Chaque dose est d'un volume de 0,3 mL après dilution, et contient 30 mcg d'ARNm de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

La dose du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (0,3 mL) est unique par rapport à celle de la plupart des vaccins systématiques. Il convient de prendre des précautions particulières pour s'assurer que la dose correcte est prélevée dans le flacon multidose.

Vaccin contre la COVID-19 de Moderna

Chaque dose fait un volume de 0,5 mL et contient 100 mcg d'ARNm de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

Aucune dilution n'est requise.

Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca

Chaque dose fait un volume de 0,5 mL et contient  $5 \times 10^{10}$  particules de la protéine de spicule du SRAS-CoV-2.

Aucune dilution n'est requise.

##### Voie d'administration

Les vaccins contre la COVID-19 sont administrés par injection IM dans le muscle deltoïde.

## 20 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Pour en savoir plus, voir le chapitre [Méthodes d'administration des vaccins](#) dans le GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation.

### Calendrier

Voir le Tableau 2 pour le résumé des calendriers d'immunisation pour les vaccins contre la COVID-19 autorisés.

**Tableau 2. Recommandation de calendrier d'immunisation, par vaccin contre la COVID-19**

Produit de vaccination (fabricant)	Calendrier d'immunisation	Intervalle minimal	Intervalle autorisé	Intervalle de substitution
<b>(Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech)</b> (Pfizer-BioNTech)	Calendrier à 2 doses	19 jours	21 jours	De 3 à 6 semaines <sup>a</sup>
<b>Vaccin contre la COVID-19 de Moderna</b> (Moderna)	Calendrier à 2 doses	21 jours	28 jours	De 4 à 6 semaines <sup>a</sup>
<b>AstraZeneca COVID-19</b> (AstraZeneca)	Calendrier à 2 doses	28 jours	De 4 à 12 semaines	12 semaines <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Bien qu'il faille s'efforcer de vacciner selon les calendriers recommandés, compte tenu de la logistique de la livraison du vaccin, de la situation épidémiologique actuelle et des projections, sans oublier la capacité du système de santé, certaines administrations peuvent maximiser le nombre de personnes bénéficiant d'une première dose de vaccin à ARNm en retardant l'administration de la deuxième dose jusqu'à ce que d'autres stocks de vaccins soient disponibles, de préférence sans dépasser 6 semaines après l'administration de la première dose.

<sup>b</sup> Selon les principes des vaccins, les conditions de la gestion de l'approvisionnement en pandémie et les analyses ponctuelles des données sur l'intervalle obtenues lors d'essais cliniques du fabricant, un intervalle de 12 semaines est préférable pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca.

Voir le chapitre [Calendrier d'administration des vaccins](#) du GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir de plus amples renseignements.

Les vaccins contre la COVID-19 autorisés sont efficaces contre la maladie symptomatique confirmée en laboratoire lorsqu'ils sont administrés en deux doses.

La majorité des participants à l'essai clinique sur le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech ont reçu la deuxième dose à 21 ou 27 jours d'intervalle.; cependant, certains ont reçu le vaccin à un intervalle plus court. La méthodologie selon le protocole était de 19 à 23 jours. Un autre intervalle possible de 28 jours peut être plus facile à mettre en œuvre. Cet intervalle est conforme à l'intervalle minimal requis pour d'autres vaccins systématiques et à l'intervalle autorisé pour le vaccin contre la COVID-19 de Moderna. La majorité des participants à l'essai clinique sur le vaccin contre la COVID-19 de Moderna ont reçu la deuxième dose de 21 à 42 jours après la première, conformément au délai prédéfini. Une stratégie harmonisée de la programmation des doses de vaccin contre la COVID-19 à 28 jours d'intervalle pourrait empêcher l'administration erronée d'autres vaccins à un intervalle inférieur à l'intervalle minimal recommandé.

Concernant le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, une analyse secondaire de l'efficacité du vaccin selon l'intervalle entre les doses a montré un potentiel d'efficacité plus élevé avec une durée croissante entre les doses. Pour atteindre le potentiel d'efficacité le plus élevé, il est préférable d'administrer le vaccin d'AstraZeneca avec l'intervalle autorisé le plus long (c'est-à-dire 12 semaines). Voir l'[Annexe C](#) pour obtenir une description plus détaillée de ces analyses.

### **Retard dans la réception de la deuxième dose d'une série de vaccins à ARNm contre la COVID-19**

Actuellement, aucune donnée n'est disponible sur l'intervalle maximal entre les doses ou sur l'efficacité à moyen ou long terme des vaccins contre la COVID-19 et le pic des réponses humorales survient après l'administration d'une deuxième dose. En général, il n'est pas nécessaire de recommencer une série de vaccins interrompue (intervalle observé plus important que celui recommandé), puisque l'allongement des intervalles entre les doses ne diminuent pas la concentration finale d'anticorps pour la plupart des produits à doses multiples (primovaccination-rappel). Pour de nombreux autres vaccins à doses multiples administrés à l'âge adulte à l'aide d'autres technologies de production de vaccins, la première dose confère la plus grande partie de la protection à court terme, les doses supplémentaires étant principalement destinées à prolonger la protection à plus long terme. Toutefois, le suivi dans les essais cliniques sur les vaccins contre la COVID-19 a été de courte durée, on ignore la durée de la protection après une seule dose ou les deux, et les vaccins à ARNm représentent une nouvelle technologie de production de vaccins. Si l'administration de la deuxième dose d'un vaccin contre la COVID-19 est retardée, la deuxième dose devrait être fournie dès que possible.

Bien qu'il ne soit pas indiqué dans le protocole d'étude de Phase 3, une analyse a posteriori des données de Pfizer-BioNTech suggèrent une efficacité du vaccin de 52 % (intervalle de confiance [IC] à 95 %, 29,5 à 68,4 %) entre la première et la deuxième dose. Cette estimation de l'efficacité du vaccin est probablement une sous-estimation de l'efficacité à court terme, car elle inclut les cas survenant immédiatement après la première dose. On présume que l'efficacité serait minimale dans les 14 premiers jours suivant la première dose puisque la réponse immunitaire met généralement 7 à 14 jours à se développer et que les personnes déjà infectées et chez qui l'incubation du virus avait commencé au moment de la vaccination ne sont probablement pas protégées. Une estimation a posteriori de l'efficacité du vaccin, calculée entre 14 jours après la première dose et jusqu'à la deuxième dose (une période d'une semaine pour la majorité des participants à l'étude), était de 92,3 % (IC à 95 % : 69 à 98 %)<sup>(4,5)</sup>. Toutefois, ces estimations de l'efficacité du vaccin sont fondées sur de courtes périodes de suivi et ne peuvent donc pas prédire la durée de la protection conférée par une dose du vaccin au moment de l'analyse.

Une analyse exploratoire des données de la Phase 3 des essais cliniques de Moderna permettent également de penser qu'il existerait une protection contre la maladie à COVID-19 symptomatique dès le 12<sup>e</sup> ou le 14<sup>e</sup> jour après la première dose. Une analyse intérimaire d'un petit sous-groupe non randomisé de participants qui n'ont reçu qu'une dose du vaccin au moment de l'analyse (n=996 dans le groupe vacciné et n=1 079 dans le groupe placebo) a été utilisée pour calculer l'efficacité du vaccin estimée à 80,2 % (IC à 95 % : 55,2 à 92,5 %) entre la première et la deuxième dose. Cette estimation de l'efficacité du vaccin est probablement une sous-estimation, car elle inclut les cas survenant immédiatement après la première dose. L'efficacité du vaccin calculée dans le même petit sous-groupe de participants à partir de 14 jours après la première dose était de 92,1 % (IC à 95 % : 68,8 à 99,1 %)<sup>(6)</sup>. Il convient d'interpréter avec prudence ces estimations de l'efficacité du vaccin après une dose étant donné la période de suivi courte (médiane de 28 jours). De plus, les calculs après la première dose sont basés sur un petit sous-ensemble d'une plus grande cohorte randomisée de participants, ce qui engendre des estimations d'efficacité de précision réduite, comme l'indiquent les intervalles de confiance relativement larges.

Les réponses humorales pour les deux vaccins à ARNm contre la COVID-19 atteignent leur pic une à deux semaines après une deuxième dose, puis déclinent mais restent détectables pendant la période d'évaluation dans les essais cliniques (quatre semaines dans l'essai de Pfizer-BioNTech ou trois mois dans celui de Moderna). Toutefois, comme on ne connaît pas de corrélat

## 22 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

de protection, ces réponses humorales ne peuvent pas être interprétées comme correspondant à l'efficacité potentielle ou réelle du vaccin.

Il convient de s'efforcer d'administrer la deuxième dose du vaccin contre la COVID-19 selon les calendriers indiqués dans le Tableau 2. Si, pour des raisons logistiques ou épidémiologiques, les administrations ne peuvent assurer la tenue de la série de deux doses du vaccin contre la COVID-19 en respectant les échéances recommandées, ils peuvent se reporter à la [Section V.II](#) de la présente déclaration où ils trouveront un sommaire des données probantes et des décisions pour le déploiement du programme d'immunisation contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins; ils peuvent également consulter l'[Annexe E](#) qui contient une analyse éthique utilisant le filtre des dimensions éthiques fondamentales du cadre ÉÉFA du CCNI<sup>2</sup>.

Il sera important de faire le suivi de l'efficacité du vaccin chez les individus pour lesquels la deuxième dose est retardée ou non administrée pour diverses raisons (par exemple, non-respect du rendez-vous d'immunisation de suivi) afin d'éclairer les recommandations futures et de garantir la prise de la deuxième dose le plus rapidement possible. Le CCNI continuera à surveiller les données et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire.

### IV.4.2 Doses de rappel et revaccination

Il n'existe actuellement aucune donnée probante sur la nécessité de doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 une fois la série de vaccins terminée. Vu l'émergence des variants préoccupants qui pourraient diminuer l'efficacité réelle du vaccin, des doses de vaccin supplémentaires pourraient se révéler nécessaires. Le CCNI continuera à surveiller les données probantes et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire.

### IV.4.3 Interchangeabilité

**Le CCNI recommande de terminer la série de vaccins avec le même vaccin contre la COVID-19.**

Actuellement, aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins contre la COVID-19 n'existe. Cependant, les protéines de spécule neutralisées par l'un ou l'autre des vaccins à ARNm autorisés présentent la même séquence et sont stabilisées de la même manière afin de demeurer dans une configuration préfusion, bien que d'autres composants du vaccin, comme les nanoparticules lipidiques et la séquence d'ARNm, puissent être différents. La protéine de spécule codée par le vaccin à vecteur viral autorisé n'est stabilisée dans aucune configuration particulière. Les vaccins de différente nature (ARNm, vecteur viral, etc.) devraient être considérés comme des vaccins de type différent et ne devraient pas être utilisés dans la même série de doses.

Si le produit de vaccination utilisé lors de la première dose n'est pas connu, ou n'est pas disponible, il faut essayer d'administrer une deuxième dose présentant un type similaire de vaccin contre la COVID-19 (par exemple, terminer une série ayant commencé par un vaccin à ARNm par un autre vaccin à ARNm). Dans le contexte de l'offre limitée de vaccins contre la COVID-19 et de l'absence de données d'interchangeabilité des vaccins contre la COVID-19, la première dose peut être considérée comme étant valide, évitant ainsi de recommencer une série.

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé d'utiliser des vaccins de types différents (par exemple, le vaccin à ARNm et le vaccin à vecteur viral) dans la même série.

## 23 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Il sera important de surveiller activement l'efficacité et l'innocuité d'un calendrier mixte. Ces recommandations pourraient également changer au fur et à mesure que de nouvelles données probantes deviennent disponibles. L'enregistrement exact des vaccins reçus sera essentiel. Le CCNI continuera à surveiller les données probantes et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire.

Voir le Chapitre [Principes de l'interchangeabilité des vaccins](#) du GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir de plus amples renseignements.

### IV.4.4 Conseils après la vaccination

**Le CCNI recommande de ne pas systématiquement utiliser d'analgésiques ou d'antipyrétiques prophylactiques oraux (p. ex., l'acétaminophène ou l'ibuprofène) avant ou au moment de la vaccination, mais leur utilisation ne constitue pas une contre-indication à la vaccination. Ces médicaments peuvent être envisagés pour la gestion des événements indésirables (ÉI) (p. ex., la douleur ou la fièvre, respectivement), s'ils surviennent après la vaccination.**

Des analgésiques et des antipyrétiques ont été utilisés dans les essais cliniques sur les vaccins contre la COVID-19 pour la gestion de la douleur ou de la fièvre après la vaccination. Il n'existe actuellement aucune donnée probante sur le bienfait de l'administration d'analgésiques oraux pour la prévention de la douleur causée par l'injection du vaccin ou des réactions systémiques.

Tous les patients devraient recevoir l'instruction de se faire soigner s'ils présentent des signes ou des symptômes de réaction allergique après la fin de leur période d'observation et s'ils ont quitté la clinique ou le centre de vaccination.

Toute personne vaccinée qui présente des symptômes compatibles avec la COVID-19 devrait subir un test de dépistage du virus du SRAS-CoV-2 pour documenter la survenue de l'infection, particulièrement face à l'émergence des variants préoccupants.

Voir le chapitre [Méthodes d'administration des vaccins](#) dans le GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir de plus amples renseignements sur la période avant et après la vaccination

### IV.5 Dépistage sérologique

Aucun test sérologique n'est nécessaire avant ou après l'immunisation par un vaccin contre la COVID-19.

### IV.6 Conditions d'entreposage

Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech

#### **Flacons congelés avant utilisation**

Le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech doit être conservé à de très basses températures de -80 °C à -60 °C et à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine, jusqu'au moment de l'utilisation.

## 24 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Voir les directives de réglage (accessible à [CVDVaccine.ca](http://CVDVaccine.ca)) pour les instructions concernant l'utilisation du contenant thermique d'origine du fabricant pour l'entreposage temporaire.

### **Flacons décongelés, non percés (avant dilution)**

Le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech peut être décongelé et conservé entre +2 °C et +8 °C pendant 120 heures (5 jours) au maximum ou à température ambiante (jusqu'à +25 °C) pendant 2 heures au maximum. Pendant l'entreposage, réduisez au minimum l'exposition à la lumière ambiante et évitez l'exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets. Les flacons décongelés peuvent être manipulés à la lumière ambiante.

Ne recongelez pas les flacons décongelés.

### **Flacons décongelés, percés (après dilution)**

Le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech peut être entreposé entre +2 °C et +25 °C et utilisé dans les 6 heures suivant la dilution. Pendant l'entreposage, réduisez au minimum l'exposition à la lumière ambiante et évitez l'exposition à la lumière directe du soleil et aux rayons ultraviolets. Après la dilution, les flacons de vaccin peuvent être manipulés à la lumière ambiante.

Vaccin contre la COVID-19 de Moderna

### **Flacons congelés avant utilisation**

Le vaccin contre la COVID-19 de Moderna devrait être conservé à des températures de -25 °C à -15 °C et à l'abri de la lumière dans son emballage d'origine. Ne pas le stocker sur de la glace sèche ou à une température inférieure à -40 °C.

### **Flacons décongelés, non percés**

S'il n'est pas percé, le vaccin contre la COVID-19 de Moderna peut être décongelé et conservé à une température comprise entre +2 °C et +8 °C pendant 30 jours au maximum, ou à une température comprise entre +8 °C et +25 °C pendant 12 heures au maximum.

Ne recongelez pas les flacons décongelés.

### **Flacons décongelés, percés**

Le vaccin contre la COVID-19 de Moderna peut être entreposé entre +2 °C et +25 °C mais doit être éliminé après six heures suivant la première perforation.

Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca

### **Flacon multidose non ouvert**

Le vaccin AstraZeneca peut être conservé entre +2 °C et +8 °C et protégé de la lumière dans son emballage d'origine. Ne pas congeler.

### **Flacon multidose ouvert**

Après la première ouverture, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée à partir du moment où le flacon est perforé jusqu'au moment de l'administration, pendant un maximum de 6 heures à température ambiante (jusqu'à +30 °C) ou pendant 48 heures dans un réfrigérateur (+2 °C à +8 °C).

Le flacon peut être réfrigéré à nouveau, mais la durée de conservation cumulée à température ambiante ne doit pas dépasser 6 heures, et la durée de conservation cumulée totale ne doit pas dépasser 48 heures. Après ce délai, le flacon doit être jeté.

## 25 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Pour obtenir de plus amples renseignements, voir le dépliant du produit ou l'information contenue dans la monographie de produit disponible dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#) de Santé Canada. Voir le chapitre [Manipulation et entreposage des agents immunisants](#) du GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir d'autres renseignements généraux.

### IV.7 Administration simultanée d'autres vaccins

**Le CCNI recommande que les vaccins contre la COVID-19 ne soient pas administrés simultanément avec d'autres vaccins (vivants ou inactivés).**

À l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée sur l'administration simultanée du vaccin contre la COVID-19 et d'autres vaccins. En l'absence de telles données, il convient d'éviter l'administration simultanée afin de maximiser les avantages de la vaccination contre la COVID-19 tout en réduisant au minimum les risques de préjudice, y compris le potentiel d'interférence immunitaire ou l'attribution erronée d'un effet secondaire suivant l'immunisation (ESSI) à un vaccin particulier. Toutefois, si un vaccin contre la COVID-19 est administré par inadvertance en même temps qu'un autre vaccin, aucune des deux doses ne devrait être répétée.

En l'absence de données probantes, il serait prudent d'attendre au moins 28 jours après l'administration de chaque dose d'un vaccin à ARNm ou à vecteur viral COVID-19 avant d'administrer un autre vaccin (sauf dans le cas où un autre vaccin est nécessaire pour la prophylaxie post-exposition) en raison du déclenchement d'une réponse des cytokines pro-inflammatoires. Il serait prudent d'attendre au moins 14 jours après l'injection d'un autre vaccin avant d'administrer un vaccin contre la COVID-19 afin d'éviter l'attribution erronée d'un ESSI à un vaccin en particulier.

Voir le chapitre [Calendrier d'administration des vaccins](#) du GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir de plus amples renseignements sur l'administration simultanée d'autres vaccins.

### IV.8. Innocuité des vaccins et effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)

En raison des limites dans le nombre de participants et de la durée du suivi dans les essais cliniques sur la COVID-19, les données probantes à moyen et long termes sur l'innocuité des vaccins sont inconnues. Les essais cliniques des vaccins contre la COVID-19 autorisés excluaient les personnes ayant des antécédents de réactions indésirables graves associés à un vaccin ou de réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) à l'un ou l'autre des composants du vaccin. Toutefois, des études sont en cours.

La section suivante présente les principales données sur l'innocuité et sur les ESSI des vaccins contre la COVID-19. Pour plus de détails concernant la conception des essais, y compris la population étudiée et la durée du suivi, et l'innocuité des vaccins dont l'utilisation est autorisée au Canada, voir les résumés des données probantes figurant à l'[Annexe A](#) (pour le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech), l'[Annexe B](#) (pour le vaccin contre la COVID-19 de Moderna) et l'[Annexe C](#) (pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca). Voir l'[Annexe D](#) pour un résumé de la fréquence des ESSI pour les différents produits de vaccination contre la COVID-19.

## 26 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Voir la Partie 2 – [Innocuité des vaccins](#) du GCI pour consulter les définitions des ESSI et des renseignements supplémentaires d'ordre général.

### IV.8.1 Évènements indésirables courants et très courants

Les ÉI courants sont définis comme étant ceux qui se produisent chez 1 % à moins de 10 % des personnes vaccinées; les ÉI très courants se produisent chez 10 % ou plus des personnes vaccinées. Veuillez consulter l'[Annexe D](#) pour un résumé des ÉIs identifiés dans les versions d'essais cliniques des vaccins contre la COVID-19 autorisés.

#### Réactions locales

La douleur au point d'injection est très courante après l'administration des vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés. Plus de 50 % des sujets vaccinés ont ressenti une douleur au point d'injection. Les rougeurs et les gonflements sont courants ou très courants après l'administration. Un gonflement axillaire localisé et une sensibilité étaient des ÉI sollicités dans le cadre de l'essai clinique du vaccin contre la COVID-19 de Moderna et étaient très communs après l'administration de ce vaccin. Les ÉI localisés sont généralement légers ou modérés et se résorbent dans les quelques jours suivant la vaccination. Pour les vaccins contre la COVID-19 à ARNm autorisés, la douleur au point d'injection était légèrement plus fréquente chez les jeunes adultes que chez les adultes plus âgés. Pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, les réactions locales ont été plus légères et moins fréquentes après la deuxième dose de vaccin dans tous les groupes d'âge.

#### Réactions systémiques

La fatigue, les maux de tête, les douleurs musculaires, les frissons et les douleurs articulaires sont tous très courants après l'administration d'un des vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés. La fièvre était très courante après l'administration de la deuxième dose des vaccins à ARNm contre la COVID-19 et courante après toute dose de vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca. Plus du quart des sujets vaccinés ont ressenti des maux de tête ou de la fatigue après avoir reçu l'une ou l'autre dose. Les ÉI systémiques sont généralement d'intensité légère ou modérée et se résorbent dans les quelques jours suivant la vaccination. Pour les vaccins à ARNm contre la COVID-19, les réactions systémiques sont plus fréquentes après la deuxième dose de vaccin et chez les jeunes adultes. Pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, les réactions systémiques sont plus légères et moins fréquentes après la deuxième dose de vaccin dans tous les groupes d'âge.

### IV.8.2 Évènements indésirables peu courants, rares et très rares

Des ÉI peu courants se produisent chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinés. Des ÉI rares et très rares se produisent chez 0,01 % à moins de 0,1 %, respectivement, et chez moins de 0,01 % des sujets vaccinés. La probabilité de détection d'ÉI très rares dans les essais cliniques est faible, compte tenu de la taille de la population des essais et de la durée du suivi; par conséquent, une pharmacovigilance continue est essentielle.

À ce jour, les données disponibles n'indiquent pas que la vaccination des individus n'ayant jamais été infectés par le SRAS-CoV-2 par les vaccins contre la COVID-19 autorisés provoquera une

## 27 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

aggravation ou une modification de la maladie en cas d'infection ultérieure par le SRAS-CoV-2 (p. ex., maladie aggravée par le vaccin); toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires.

La lymphadénopathie n'était pas un ÉI sollicité (sauf indication contraire, voir l'[Annexe D](#)), mais a rarement été signalée après l'administration des vaccins contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech et d'AstraZeneca.

Aucun autre ÉI sollicité rare ou très rare n'a été signalé à ce jour parmi les participants vaccinés pendant les essais cliniques.

### IV.8.3 Conseils pour la déclaration des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI)

Les vaccinateurs sont priés de déclarer les ESSI par l'intermédiaire des unités de santé publique locales et de respecter les exigences de déclaration des ESSI propres à leur province ou territoire. En général, tout événement indésirable grave (ÉIG) (défini comme entraînant une hospitalisation, une invalidité permanente ou un décès) ou inattendu qui est temporellement lié à la vaccination devrait être signalé.

En plus des exigences provinciales ou territoriales en matière de déclaration, la Brighton Collaboration a élaboré une liste d'ÉI d'importance particulière qui présentent un grand intérêt et qui devraient être déclarés; voir le site Web <https://brightoncollaboration.us/covid-19/> (en anglais seulement) pour consulter la liste comprenant les définitions.

Il pourrait y avoir d'autres ESSI très rares qui n'ont pas été détectés dans le cadre des essais cliniques jusqu'à présent.

Voir la Section [Effets secondaires suivant l'immunisation](#) du GCI, Partie 2 - Sécurité des vaccins pour obtenir de plus amples renseignements sur les définitions, l'établissement de rapports, les enquêtes et la gestion, ainsi que sur les évaluations de causalité des ESSI.

Pour davantage de renseignements sur la réalisation et la soumission de déclarations d'ESSI, voir le site [Déclaration de manifestations cliniques inhabituelles à la suite d'une immunisation au Canada](#).

### IV.9 Contre-indications et précautions

De rares réactions anaphylactiques ont été signalées à la suite de l'immunisation par des vaccins à ARNm contre la COVID-19; des enquêtes sont en cours pour identifier les allergènes responsables et les recommandations seront mises à jour à mesure que les données probantes deviennent disponibles.

Le Tableau 3 énumère les ingrédients non médicinaux potentiels des vaccins contre la COVID-19 autorisés qui ont été associés à des réactions allergiques dans d'autres produits. Ces réactions se sont rarement produites et elles ont varié de légères réactions cutanées à l'anaphylaxie. L'anaphylaxie est une réaction allergique rare, grave et potentiellement mortelle qui se manifeste généralement rapidement. Elle touche plusieurs systèmes organiques et peut progresser rapidement. Les symptômes et signes d'anaphylaxie peuvent inclure, sans s'y limiter, l'urticaire généralisée, une respiration sifflante, une enflure de la bouche, de la langue et de la

28 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

gorge, des difficultés respiratoires, des vomissements, de la diarrhée, de l'hypotension, une diminution du niveau de conscience et un état de choc. Il est important de noter que d'autres réactions moins graves peuvent imiter des réactions allergiques (par exemple, la syncope vasovagale) et la vaccination n'est pas contre-indiquée dans ces cas.

Voir le site Anaphylaxie et autres réactions aiguës après la vaccination, Partie 2 – La sécurité des vaccins du GCI pour obtenir des renseignements sur la gestion de l'anaphylaxie après la vaccination.

**Tableau 3. Ingrédients des vaccins contre la COVID-19 autorisés qui ont été associés à des réactions allergiques dans d'autres produits**

Produit de vaccination (fabricant)	Allergène potentiel inclus dans le vaccin ou son contenant	Autres produits dans lesquels l'allergène peut être présent*
<b>Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech</b> (Pfizer-BioNTech)	Polyéthylèneglycol (PEG) <sup>a,b,c</sup>	Médicaments en vente libre (par exemple, sirop contre la toux, laxatifs) et médicaments sur ordonnance, produits de préparation intestinale médicale pour la coloscopie, produits de soins de la peau, produits de remplissage dermique, cosmétiques, solutions d'entretien des lentilles de contact, produits tels que le gel pour ultrasons <sup>d</sup>
<b>Vaccin contre la COVID-19 de Moderna</b> (Moderna)	PEG <sup>a, b, c</sup>	Médicaments en vente libre (par exemple, sirop contre la toux, laxatifs) et médicaments sur ordonnance, produits de préparation intestinale médicale pour la coloscopie, produits de soins de la peau, produits de remplissage dermique, cosmétiques, solutions d'entretien des lentilles de contact, produits tels que le gel pour ultrasons <sup>d</sup>
	Trométhamine <sup>e</sup> (trométamol ou Tris)	Composant dans les produits de contraste, les médicaments oraux et parentéraux

## 29 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Produit de vaccination (fabricant)	Allergène potentiel inclus dans le vaccin ou son contenant	Autres produits dans lesquels l'allergène peut être présent*
<b>Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca</b> (AstraZeneca)	Polysorbate 80 <sup>c</sup>	Préparations médicales (par exemple, huiles vitaminées, comprimés et agents anticancéreux), cosmétiques <sup>d,f</sup>

N.B. Cette liste de produits n'est pas exhaustive.

<sup>a</sup> Les médicaments qui contiennent du PEG sont décrits dans Stone CA, *et coll.*, DOI : 10.1016/j.jaip. 2018.12.003.

<sup>b</sup> Une revue des réactions d'hypersensibilité de type immédiat au PEG est disponible dans Wenande *et coll.*, DOI : 10.1111/cea.12760.

<sup>c</sup> Il existe un potentiel d'hypersensibilité croisée entre le PEG et les polysorbates.

<sup>d</sup> Le PEG peut également être présent dans les aliments ou les boissons, mais les réactions allergiques au PEG dans les aliments ou les boissons n'ont pas été documentées.

<sup>e</sup> Un cas d'anaphylaxie à la trométhamine a été décrit (Lukawska *et coll.*, DOI : 10.1016/j.jaip.2018.08.035).

<sup>f</sup> Des cas d'anaphylaxie au polysorbate 80 ont été décrits (Badiu *et coll.*, DOI : 10.1136/bcr.02.2012.5797, Palacios Castaño *et coll.*, DOI : 10.18176/jiaci.0109).

### Contre-indications

Un vaccin contre la COVID-19 autorisé ne devrait pas être proposé systématiquement aux personnes ayant des antécédents de réaction allergique grave (par exemple, anaphylaxie) après l'administration antérieure d'un vaccin contre la COVID-19 utilisant une plateforme similaire (ARNm ou vecteur viral). Si une évaluation des risques juge que les avantages l'emportent sur les risques pour l'individu; et si le consentement éclairé est fourni, un vaccin contre la COVID-19 autorisé utilisant une plateforme différente peut être envisagé pour une réimmunisation (c'est-à-dire que les individus ayant reçu un vaccin à ARNm post-anaphylactique peuvent se voir proposer un vaccin à vecteur viral et les individus ayant reçu un vaccin à vecteur post-anaphylactique viral peuvent se voir proposer un vaccin à ARNm).

Un vaccin contre la COVID-19 autorisé ne devrait pas être systématiquement proposé aux personnes qui sont allergiques à l'un des composants du vaccin contre la COVID-19 spécifique ou à son contenant.

Pour obtenir une liste complète des composants de chaque vaccin contre la COVID-19 autorisé et de son contenant, veuillez consulter le dépliant du produit correspondant ou les informations contenues dans la monographie du produit disponible sur le site [Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada](#).

### Précautions

Si une évaluation des risques juge que les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour l'individu; et si le consentement éclairé est donné, la vaccination peut être envisagée chez les personnes présentant des réactions allergiques immédiates légères à modérées (définies comme étant limitées dans l'étendue des symptômes et l'implication des systèmes organiques ou même localisées au site d'administration) après une dose précédente de vaccins contre la COVID-19 autorisés. Une évaluation par un médecin ou une infirmière ayant une expertise en matière de vaccination peut être justifiée avant la réimmunisation. Dans la plupart des cas, la réaction anaphylactique se manifeste dans les 30 minutes qui suivent l'administration du vaccin. Par

## 30 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

conséquent, si l'on opte pour la vaccination, une période prolongée d'observation post-vaccinale d'au moins 30 minutes devrait être prévue pour les personnes susmentionnées.

Les personnes présentant une réaction allergique grave avérée (par exemple, anaphylaxie) à un traitement injectable non lié à un composant des vaccins contre la COVID-19 autorisés (par exemple, vaccins ou traitements intramusculaires, intraveineux ou sous-cutanés) peuvent être vaccinées systématiquement et n'ont pas besoin d'être évaluées. Dans la plupart des cas, la réaction anaphylactique se manifeste dans les 30 minutes qui suivent l'administration du vaccin. Par conséquent, une période d'observation post-vaccinale prolongée de 30 minutes devrait être prévue pour les personnes susmentionnées.

Les personnes ayant des antécédents d'allergie non liés à un composant des vaccins contre la COVID-19 autorisés ou à une autre thérapie injectable (par exemple, aliments, médicaments, venin d'insecte ou allergènes environnementaux) peuvent recevoir les vaccins contre la COVID-19 sans aucune précaution particulière. Les personnes devraient faire l'objet d'une observation pendant au moins 15 minutes après la vaccination.

Chez les individus atteints d'un trouble hémorragique, celui-ci devrait être pris en charge avant l'immunisation afin de réduire au minimum le risque d'hémorragie. Les individus qui reçoivent une anticoagulation à long terme ne sont pas considérés comme étant exposés à un risque plus élevé de complications hémorragiques après une immunisation et peuvent être vaccinés de façon sécuritaire sans interrompre leur traitement par anticoagulants.

La vaccination des individus qui pourraient être actuellement infectés par le SRAS-CoV-2 ne devrait pas avoir d'effet néfaste sur la maladie. Toutefois, la vaccination devrait être retardée chez les individus symptomatiques atteints d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée ou soupçonnée, ou chez ceux qui présentent des symptômes respiratoires, afin d'éviter d'attribuer toute complication découlant de l'infection par le SRAS-CoV-2 à des ESSI liés à la vaccination et de réduire au minimum le risque de transmission de la COVID-19 dans une clinique ou un centre de vaccination. Si des symptômes sont détectés chez une personne à son arrivée sur les lieux, il faudrait lui dire de suivre les mesures de santé publique locales en vigueur.

Par mesure de précaution et compte tenu de la nécessité de pouvoir surveiller les ÉI du vaccin contre la COVID-19 sans risque de confusion avec les symptômes de la COVID-19 ou d'autres maladies coexistantes, il serait prudent d'attendre que tous les symptômes d'une maladie aiguë aient disparu avant d'administrer un vaccin contre la COVID-19 autorisé.

Voir la section [Contre-indications et précautions](#) du GCI, Partie 2 – La sécurité des vaccins pour obtenir de plus amples renseignements d'ordre général.

### IV.10 Interactions médicamenteuses

Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée à ce jour.

Pour obtenir de plus amples renseignements sur les interactions potentielles avec des produits contenant des anticorps anti-SRAS-CoV-2, voir la [Section IV.11 Produits sanguins, immunoglobulines humaines et moment de l'immunisation](#), dans la présente déclaration.

#### **Test cutané à la tuberculine ou test de libération d'interféron gamma (TLIG)**

Il existe un risque théorique que les vaccins à ARNm ou à vecteur viral puissent affecter temporairement l'immunité à médiation cellulaire, entraînant des résultats faussement négatifs

## 31 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

au test cutané à la tuberculine (TCT) ou au test de libération d'interféron gamma (TLIG). Si un TCT ou un TLIG est nécessaire, il devrait être réalisé avant la vaccination ou au moins 4 semaines après la réception du vaccin. Les vaccins contre la COVID-19 peuvent être administrés à tout moment après l'administration du TCT.

Dans les cas où une occasion de réaliser le TCT ou le TLIG pourrait être manquée, le test ne devrait pas être retardé, car il s'agit de considérations théoriques. Toutefois, il peut être prudent de refaire les tests (au moins 4 semaines après la vaccination) des personnes dont les résultats sont négatifs et pour lesquelles il existe une suspicion élevée d'infection tuberculeuse, afin d'éviter de manquer des cas en raison de résultats potentiellement faux négatifs.

### IV.11 Produits sanguins, immunoglobulines humaines et moment de l'immunisation

**Le CCNI recommande que les vaccins contre la COVID-19 ne soient pas administrés simultanément avec des anticorps monoclonaux ou du plasma de convalescents.**

À ce jour, il n'y a pas suffisamment de données probantes sur la réception concomitante d'un vaccin contre la COVID-19 et d'anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2 ou de plasma de convalescents aux fins de traitement ou de prévention. Par conséquent, le moment de l'administration et l'interférence potentielle entre ces deux produits sont actuellement inconnus. L'administration rapprochée de ces produits peut entraîner une diminution de l'efficacité d'un vaccin contre la COVID-19 ou des anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2, car de tels anticorps ont une grande affinité pour la protéine de spicule exprimée par les vaccins, ce qui peut entraver la production d'anticorps stimulée par le vaccin.

Dans un contexte de post-exposition, on devrait obtenir l'opinion d'experts cliniques pour la gestion au cas par cas de l'administration d'anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2 après la réception du vaccin contre la COVID-19, en prenant en considération le risque d'exposition et le risque de cas grave de la COVID-19 chez l'individu.

À ce jour, il n'y a pas non plus suffisamment de données probantes sur la réception d'un vaccin contre la COVID-19 et d'anticorps monoclonaux quelconques ou de plasma de convalescents aux fins de traitement ou de prévention d'une maladie autre que la COVID-19. Par conséquent, le moment de l'administration et l'interférence potentielle entre ces deux produits sont actuellement inconnus, et on devrait consulter un spécialiste clinique au cas par cas.

## V. RECOMMANDATIONS

À la suite de l'examen approfondi des données probantes disponibles résumées ci-dessus et de l'évaluation systématique des facteurs d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité à prendre en considération à l'aide du cadre ÉÉFA<sup>(2)</sup> résumé dans le document [Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19](#) du CCNI, ce dernier formule les recommandations suivantes pour la prise de décision au niveau des programmes de santé publique concernant l'utilisation efficace et équitable des vaccins contre la COVID-19 autorisés au Canada.

Le CCNI continuera à surveiller de près les nouveautés scientifiques liées à la COVID-19 et aux vaccins contre la COVID-19, ainsi que les activités de pharmacovigilance sur les vaccins en cours, et mettra à jour ses recommandations si ces données évoluent.

## 32 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Veillez noter :

- Une *recommandation forte* s'applique à la plupart des populations/personnes et devrait être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.
- Une *recommandation discrétionnaire* peut être offerte pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

Voir le Tableau 7 pour des explications plus détaillées sur la force des recommandations du CCNI.

### **RECOMMANDATIONS SUR LES VACCINS CONTRE LA COVID-19 AUTORISÉS POUR LA PRISE DE DÉCISIONS AU NIVEAU DES PROGRAMMES DE SANTÉ PUBLIQUE**

(c.-à-d. les provinces et les territoires qui prennent des décisions concernant les programmes d'immunisation financés par les fonds publics)

Ces recommandations s'appliquent uniquement aux vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés au Canada (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech; vaccin contre la COVID-19 de Moderna; vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca). En tenant compte de ces recommandations et aux fins de la mise en œuvre de programmes financés par les fonds publics, les provinces et territoires peuvent prendre en compte les facteurs programmatiques (p. ex., contextes logistiques et opérationnels, ressources).

- 1. Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccin contre la COVID-19 aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé sans contre-indications au vaccin. Dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, les doses initiales du vaccin à ARNm contre la COVID-19 devraient être administrées en priorité aux populations clés décrites dans le document Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19 du CCNI. (*Forte recommandation du CCNI*)**
  - a. En raison de l'efficacité supérieure suggérée, le vaccin à ARNm contre la COVID-19 est recommandé, de préférence, dans le cadre de la priorité de vaccination précoce, aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé sans contre-indications, en particulier aux personnes présentant le plus grand risque de maladie grave et de décès et le plus grand risque d'exposition à la COVID-19.**
  - b. Dans le contexte d'un approvisionnement en vaccins limité, le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca peut être proposé aux personnes âgées de 18 à 64 ans sans contre-indications si :**
    - i. les avantages d'une vaccination précoce l'emportent sur les limitations d'une vaccination avec un vaccin moins efficace;**
    - ii. la facilité du transport, de l'entreposage et de la manipulation de ce vaccin assure l'accès à la vaccination qui peut être autrement difficile;**
    - iii. le consentement éclairé comprend une discussion sur les options actuellement disponibles et sur le calendrier des futurs vaccins.**

**(Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

Lorsque l'on considère à quels groupes offrir le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca si un vaccin à ARNm contre la COVID-19 autorisé n'est pas disponible ni accessible, les avantages

### 33 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

d'une immunisation précoce devraient l'emporter sur les limitations d'une immunisation avec un vaccin moins efficace. Cette évaluation peut varier selon les administrations et les groupes, et elle dépendra des éléments suivants :

- **Conditions locales d'épidémie de COVID-19** (par exemple, envisager de proposer le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca dans les régions à forte transmission épidémique où une protection immédiate est nécessaire pour prévenir les maladies symptomatiques et préserver la capacité du système de santé; en considérant soigneusement le potentiel de la transmission locale de variants viraux préoccupants et l'efficacité réelle anticipée contre ces derniers)
- **Approvisionnement local en vaccins** (par exemple, considérer combien de temps un groupe devra attendre pour se voir proposer un vaccin à ARNm en fonction de l'approvisionnement en vaccins disponible et prévu)
- **Risque de maladie grave et de décès** (par exemple, envisager de proposer le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca disponible aux groupes à faible risque de maladie grave et de décès qui devront attendre pour recevoir le vaccin à ARNm tandis que ceux à plus haut risque se verront proposer un vaccin plus efficace)
- **Risque d'exposition** (par exemple, envisager de proposer le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca disponible aux groupes à faible risque d'exposition qui devront attendre pour recevoir le vaccin à ARNm, tandis que ceux qui présentent le risque d'exposition le plus élevé avec une capacité minimale de distanciation physique se verront proposer un vaccin plus efficace)
- **Considérations logistiques** (par exemple, envisager de proposer le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca disponible aux groupes à faible risque d'exposition ou de maladie grave et de décès qui ne seraient pas autrement vaccinés en raison d'obstacles personnels pour se rendre aux sites de vaccination à ARNm en dépit des efforts des administrations pour y accroître l'accès. En raison de la facilité de transport, d'entreposage et de manipulation du vaccin d'AstraZeneca, divers autres sites de vaccination pourraient faciliter les conditions de vaccination et réduire l'hésitation à se faire vacciner)

Voir le Tableau des options de gestion pour les vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada ([section V.1](#)) pour un résumé des données probantes et des facteurs que les administrations devraient prendre en compte lors de la mise en œuvre des programmes de vaccination contre la COVID-19.

#### **Sommaire des données probantes et justification :**

- La pandémie de COVID-19 a provoqué une morbidité et une mortalité importantes, ainsi que des perturbations sociales et économiques. Le programme d'immunisation contre la COVID-19 devrait être déployé de la manière la plus efficace, la plus efficiente et la plus équitable possible.
- Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 sont autorisés chez les personnes âgées de 16 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech) ou de 18 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 de Moderna). Un vaccin à vecteur viral non répliquatif est autorisé au Canada pour les personnes âgées de 18 ans et plus (vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca). Le CCNI ne recommande pas l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca chez les personnes âgées de 65 ans et plus, en raison de l'insuffisance de données probantes sur l'efficacité dans ce groupe d'âge à l'heure actuelle.
- Pour tous les vaccins contre la COVID-19 actuellement autorisés, une série complète compte deux doses.

## 34 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Les données d'essais cliniques disponibles à ce jour ont montré que les vaccins à ARNm contre la COVID-19 actuellement autorisés sont très efficaces pour prévenir la COVID-19 symptomatique confirmée à court terme, soit une à deux semaines après avoir reçu la série complète de deux doses.
  - La plus grande efficacité et la réponse immunitaire maximale ont été observées après la deuxième dose. L'efficacité d'une série de deux doses était constante dans tous les groupes d'âge.
  - Les EI locaux et systémiques étaient généralement moins fréquents chez les adultes âgés ( $\geq 56$  ans dans l'essai clinique de Pfizer-BioNTech et  $\geq 65$  dans l'essai clinique de Moderna).
  - Les vaccins à ARNm autorisés sont aussi sûrs et efficaces chez les personnes présentant une ou plusieurs comorbidités (p. ex., indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, maladie pulmonaire chronique, diabète sucré, maladie cardiaque).
- Les données des essais cliniques disponibles à ce jour ont montré que le vaccin contre la COVID-19 à vecteur viral actuellement autorisé est efficace chez les adultes de 18 à 64 ans pour prévenir la maladie de COVID-19 symptomatique confirmée après avoir reçu la série complète de deux doses.
  - À l'heure actuelle, il n'existe pas suffisamment de données probantes sur l'efficacité chez les adultes de 65 ans et plus. De plus, un pourcentage relativement faible de participants âgés entre 55 et 64 ans ont pris part à l'essai.
  - L'efficacité la plus élevée avec le schéma autorisé a été observée dans les groupes d'essais cliniques qui avaient un intervalle plus long entre les doses (par exemple, 9 à 12 semaines). Seule une petite proportion de personnes âgées a reçu sa deuxième dose 9 à 12 semaines après la première.
  - La majorité des EI locaux et systémiques étaient légers et transitoires et ne différaient pas en fonction de la dose administrée ou de l'âge.
  - Le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca est tout aussi sûr et efficace chez les personnes souffrant d'une ou plusieurs affections médicales légères à modérées et contrôlées (par exemple, maladie cardiovasculaire, maladie respiratoire, diabète, indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>).
- Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont démontré une efficacité plus élevée dans les essais cliniques que celle du vaccin à vecteur viral autorisé. Dans le contexte d'une offre limitée, d'autres facteurs doivent être pris en compte lors de l'évaluation des options pour la vaccination contre la COVID-19. Voir la section V.I pour plus de détails.
  - La modélisation interne examinée par le CCNI sur la base des projections de l'offre canadienne a indiqué qu'un programme incluant à la fois les vaccins à ARNm contre la COVID-19 et le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca pourrait avoir des avantages à court terme pour la santé publique (prévention des maladies symptomatiques, hospitalisation, décès) si le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca peut être proposé plus rapidement aux adultes de 18 à 54 ans au lieu d'attendre le vaccin à ARNm, pendant les périodes de transmission épidémique. Les avantages pour la santé publique d'offrir plus tôt le vaccin d'AstraZeneca uniquement aux personnes âgées de 55 à 64 ans étaient moins certains étant donné les temps d'attente plus courts attendus de cette population pour les vaccins à ARNm. La modélisation suppose que les vaccins n'ont pas d'impact sur la prévention de la transmission, car on ne dispose pas encore de données probantes à cet effet.
  - Les populations qui reçoivent un vaccin contre la COVID-19 de moindre efficacité seront protégées plus tôt contre la maladie COVID-19 que si elles avaient attendu que les vaccins à ARNm soient disponibles. Toutefois, ces populations peuvent bénéficier d'une protection moindre en bout de ligne, dépendamment de la durée de protection des deux vaccins, car une plus grande proportion de la population restera susceptible. Selon les stratégies de vaccination, les inégalités en matière de santé pourraient être

## 35 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- exacerbées si ce préjudice potentiel n'est pas pris en compte lors de la mise en œuvre du programme de vaccination auprès des populations qui présentent des facteurs de risque croisés de maladie grave (par exemple, pauvreté, sans-abrisme, affections médicales sous-jacentes) et d'exposition (par exemple, logement multigénérationnel, surreprésentation dans les emplois fournissant des services essentiels tels que l'alimentation et les soins de santé).
- Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont des exigences d'entreposage et de transport plus strictes que le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, ce qui peut limiter les sites où l'on peut offrir le vaccin. L'hésitation de se faire vacciner peut être réduite en offrant le vaccin contre la COVID-19 dans des lieux plus convenables.
  - L'intention individuelle de recevoir un vaccin est étroitement liée à l'innocuité et à l'efficacité d'un vaccin. L'acceptabilité d'un vaccin peut être plus faible s'il existe des alternatives plus efficaces. Toutefois, dans le contexte d'un approvisionnement limité, il peut être plus acceptable de recevoir n'importe quel vaccin que d'attendre des doses supplémentaires d'un vaccin plus efficace.
  - Bien qu'il faille s'efforcer de vacciner selon les calendriers recommandés décrits dans le Tableau 2, compte tenu de la logistique de la livraison du vaccin, de la situation épidémiologique actuelle et des projections, sans oublier la capacité du système de santé, certaines administrations pourraient décider de maximiser le nombre de personnes bénéficiant d'une première dose de vaccin à ARNm en retardant l'administration de la deuxième dose jusqu'à ce que d'autres stocks de vaccins à ARNm soient disponibles, de préférence sans dépasser 42 jours après l'administration de la première dose.
    - Dans le contexte d'expéditions limitées, incertaines et séquentielles de vaccins, des morbidité et mortalité élevées causées par la COVID-19, de la capacité d'un système de santé débordé et d'une importante transmission en cours dans la communauté, les administrations doivent trouver un équilibre entre le déploiement rapide du programme d'immunisation contre la COVID-19 au plus grand nombre de personnes possible et l'administration d'une série de deux doses de vaccin contre la COVID-19 aussi proche que possible des calendriers recommandés. Il faut trouver des solutions permettant de maximiser les avantages pour la santé de la population. Les options de prise en charge précisées dans la [section V.II](#) ci-dessous résument les données probantes, les considérations et les principes directeurs permettant aux administrations de décider du déploiement du programme d'immunisation de la manière la plus efficace, efficiente et équitable possible, compte tenu de leurs contextes épidémiologiques et d'approvisionnement en vaccins locaux.
    - D'après des études fondées sur des modèles, une approche plus équilibrée, dans laquelle les doses ne sont pas mises en réserve au début de la distribution afin de vacciner plus de personnes le plus tôt possible, lorsque les premiers approvisionnements en vaccins très efficaces contre la COVID-19 sont limités, peut offrir des avantages accrus pour la santé de la population <sup>7</sup>.
    - Actuellement, aucune donnée n'est disponible sur l'intervalle maximal entre les doses ou sur l'utilité à moyen ou long terme des vaccins contre la COVID-19. Toutefois, les analyses de l'efficacité pendant les essais cliniques de Pfizer-BioNTech incluaient des participants qui ont reçu leur deuxième dose 19 à 42 jours après la première dose, et la majorité des participants aux essais cliniques de Moderna ont reçu leur deuxième dose entre 21 et 42 jours après la première dose. Selon un principe général de vaccination, l'interruption d'une série de vaccins entraînant un intervalle entre les doses supérieur à celui recommandé ne nécessite pas de recommencer la série. Les principes de l'immunologie, la science des vaccins et des exemples historiques démontrent que les retards entre les doses ne provoquent pas de réduction des concentrations finales d'anticorps, ni de diminution de la durabilité de la réponse anamnétique pour la plupart des produits administrés en plusieurs doses. Toutefois,

## 36 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

la durée du suivi des essais cliniques des vaccins contre la COVID-19 est courte et on ne sait pas actuellement si la protection maximale sera atteinte avant que la série complète de vaccins n'ait été administrée; on ignore la durée de la protection après la première dose, car la plupart des personnes qui ont participé aux essais ont reçu une deuxième dose.

- Il sera très important de faire le suivi de l'efficacité du vaccin chez les individus pour lesquels la deuxième dose est retardée ou non administrée pour diverses raisons (par exemple, non-respect du rendez-vous d'immunisation de suivi) afin d'éclairer les recommandations futures et de garantir la prise de la deuxième dose le plus rapidement possible. Le CCNI ne recommande pas un calendrier de vaccination contre la COVID-19 en une dose.
- Le CCNI recommande toujours une série complète de deux doses du vaccin contre la COVID-19, avec le même produit vaccinal, et continuera de suivre l'évolution des données probantes et de mettre les recommandations à jour, s'il y a lieu.
- Les principales populations pour lesquelles les doses initiales sont prioritaires courent un risque d'exposition accru au SRAS-CoV-2 (p. ex., en raison de leur cadre de vie ou de travail) ou sont exposées à un risque accru de maladie grave et de complications graves en raison de divers facteurs biologiques (p. ex., âge avancé, affection préexistante) et sociaux (p. ex., faible statut socio-économique, appartenance à une population racialisée) qui peuvent se chevaucher. Toute combinaison de ces facteurs, ainsi qu'un accès variable aux services de soins de santé, peut avoir des conséquences disproportionnées<sup>3)</sup>.
- Les parties prenantes<sup>8</sup> et le public canadien<sup>9</sup> ont classé comme suit l'importance relative des stratégies d'immunisation contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins : 1) protéger les personnes les plus vulnérables, 2) protéger la capacité en soins de santé, 3) réduire la propagation au minimum, 4) protéger les infrastructures essentielles.
- Les habitations collectives qui fournissent des soins aux personnes âgées (p. ex., les établissements de soins de longue durée) ont connu un grand nombre d'éclousions associées à un nombre élevé de décès au Canada. Les résidents de ces milieux sont plus à risque de contracter le SRAS-CoV-2 et sont plus susceptibles de présenter une combinaison de facteurs de risque de COVID-19 grave, notamment un âge avancé et des affections préexistantes. Par conséquent, si l'approvisionnement en vaccins est limité de telle sorte que toutes les populations de la première étape ne peuvent pas se faire vacciner, les administrations peuvent envisager de donner la priorité à cette population pour les premières doses, si cela est possible du point de vue logistique. Il sera particulièrement important de distinguer les ÉI du vaccin des symptômes de la COVID-19 ou des complications des comorbidités dans cette population. Par ailleurs, un dépistage peut être approprié si des résidents développent des symptômes correspondant à ceux de la COVID-19 et à des ESSI. L'administration d'un vaccin ne perturbera pas les résultats des tests moléculaires ou du test de dépistage des antigènes du SRAS-CoV-2. La réaction de polymérisation en chaîne (PCR) du SRAS-CoV-2 et les tests rapides de détection d'antigène permettent de distinguer l'infection par le SRAS-CoV-2 des ESSI.
- Les stratégies d'immunisation visant à protéger la capacité des soins de santé et d'autres services essentiels au fonctionnement de la société contribuent à réduire les risques pour ceux qui assument un fardeau disproportionné pour protéger et servir le public. Le public bénéficie également des efforts continus de ceux qui fournissent ces services.
- Étant donné les exigences d'entreposage et de manipulation à très basse température du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech, la vaccination dans des cliniques centralisées telles que les milieux de soins de santé peut être plus facile à réaliser, bien qu'il soit désormais possible de transporter le produit à l'état décongelé entre +2 et 8 °C.

## 37 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Pour de plus amples renseignements sur le séquençage des principales populations, y compris une analyse détaillée des facteurs d'éthique, d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité, voir les orientations antérieures du CCNI sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19 et sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19.
- 2. À l'heure actuelle, le CCNI recommande que tous les individus continuent d'appliquer les mesures de santé publique recommandées pour la prévention et le contrôle de l'infection et de la transmission du SRAS-CoV-2, indépendamment de la vaccination avec un vaccin contre la COVID-19. (Forte recommandation du CCNI)**

### **Sommaire des données probantes et justification**

- À l'heure actuelle, les données probantes sur la durée de protection des vaccins contre la COVID-19 et sur leur efficacité à prévenir l'infection asymptomatique et à réduire la transmission du SRAS-CoV-2 sont insuffisantes. Des données probantes descriptives laissent croire que le vaccin contre la COVID-19 de Moderna pourrait réduire l'infection asymptomatique, mais les données probantes dont on dispose actuellement ne suffisent pas à recommander la levée des mesures de santé publique. Le CCNI continuera à surveiller les données. Cette recommandation pourra être modifiée lorsque de nouvelles données probantes seront disponibles.
  - Il existe d'émergentes données probantes sur la diminution de l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 en présence de variants préoccupants.
  - Certaines données probantes étayent l'efficacité d'autres mesures de santé publique recommandées dans les scénarios de préexposition et de post-exposition, notamment la distanciation physique, le port du masque, l'hygiène des mains, ainsi que l'isolement et la quarantaine.
  - Actuellement, il n'existe pas de données probantes sur l'utilisation du vaccin contre la COVID-19 en prophylaxie post-exposition.
  - Il faudrait continuer à suivre les mesures de santé publique fédérales, provinciales/territoriales et locales pour la prévention et le contrôle du SRAS-CoV-2.
- 3. Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccin contre la COVID-19 aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé, sans contre-indications au vaccin, qui ont déjà eu une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR. Dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, les premières doses peuvent être réservées en priorité aux personnes qui n'ont pas eu d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR. (Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

### **Sommaire des données probantes et justification :**

- Il n'est pas nécessaire de procéder à un test de dépistage d'une infection antérieure au SRAS-CoV-2 avant la vaccination contre la COVID-19.
- À l'heure actuelle, on manque de données probantes sur les différences potentielles d'efficacité ou d'innocuité des vaccins entre les individus qui manifestent des signes d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 et ceux qui n'en manifestent pas. Dans le cadre des essais cliniques portant sur les vaccins contre la COVID-19 réalisés à ce jour, les personnes atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée par PCR ont été exclues, et seul un petit nombre de participants aux essais présentant des signes sérologiques d'infection antérieure (IgG+) étaient atteints d'une COVID-19 symptomatique confirmée; l'efficacité dans cette population est donc incertaine.

## 38 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- La réponse immunitaire au SRAS-CoV-2, y compris la durée de l'immunité, n'est pas encore bien comprise. Des réinfections par le SRAS-CoV-2 ont été signalées, et des recherches sont en cours pour établir la gravité, la fréquence et les facteurs de risque de la réinfection par le SRAS-CoV-2.
- Dans le contexte d'un approvisionnement limité, pour permettre la protection du plus grand nombre d'individus à risque possible, la vaccination par un vaccin contre la COVID-19 peut être retardée de 3 mois après une infection confirmée par PCR, car les réinfections déclarées à ce jour ont été rares pendant les trois premiers mois suivant l'infection. Toutefois, si cela se révèle difficile du point de vue de la faisabilité, les administrations peuvent choisir de ne pas tenir compte du statut d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 ainsi confirmées et vacciner tous les membres d'un groupe cible donné.
- Par mesure de précaution et compte tenu de la nécessité de pouvoir surveiller les ÉI des vaccins contre la COVID-19 sans risque de confusion avec les symptômes de la COVID-19 ou d'autres maladies coexistantes, et pour réduire au minimum le risque de transmission de la COVID-19 sur un lieu de vaccination, selon la recommandation du CCNI, il serait prudent d'attendre que tous les symptômes d'une maladie aiguë aient complètement disparu avant d'administrer un vaccin contre la COVID-19, et de s'assurer que l'individu n'est plus considéré comme étant infectieux selon les critères actuels.

***Le CCNI émet également les recommandations suivantes pour la vaccination contre la COVID-19 dans certaines populations qui ont été exclues des essais cliniques ou représentées par un moindre nombre de participants. Le vaccin peut être proposé à certaines personnes de ces populations dans des circonstances particulières, au cas par cas, après une analyse risques-bénéfices (lorsque les risques associés à l'exposition et les risques de subir de graves conséquences de la COVID-19 l'emportent sur le risque de la vaccination) et en faisant preuve de transparence en ce qui concerne l'insuffisance de données probantes. La préférence pour le vaccin à ARNm contre la COVID-19 (comme indiqué dans la recommandation n° 1 ci-dessus), si disponible, s'applique également aux populations décrites ci-dessous. Ces recommandations peuvent changer au fur et à mesure que de nouvelles données probantes deviennent disponibles.***

### ***Personnes immunodéprimées***

4. Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 aux personnes immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement et appartenant au groupe d'âge autorisé si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques en ce qui concerne la personne, et si le consentement éclairé comprend une discussion sur l'absence de données probantes concernant l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 dans cette population. Il ne faut pas non plus oublier la possibilité que des personnes immunodéprimées puissent présenter une réponse immunitaire réduite à l'un ou l'autre des vaccins autorisés contre la COVID-19. (*Recommandation discrétionnaire du CCNI*)

### ***Sommaire des données probantes et justification***

- À l'heure actuelle, il existe peu de données probantes indiquant que l'immunosuppression est un facteur de risque indépendant de la COVID-19 grave, bien que ces données évoluent.
- Il n'existe actuellement aucune donnée sur la vaccination contre la COVID-19 chez les personnes immunodéprimées. Les participants aux essais cliniques sur le vaccin contre la COVID-19 comprenaient uniquement des personnes qui n'étaient pas

## 39 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

immunodéprimées, comme des participants atteints d'une infection stable au virus d'immunodéficience humaine (VIH), et ceux qui ne recevant pas de traitement immunosuppresseur pendant l'essai.

- Aucun signe de préoccupation concernant l'innocuité n'a été relevé à ce jour chez les participants non immunodéprimés présentant une maladie immunosuppressive (p. ex., une infection stable au VIH) inclus dans les essais cliniques.
- Le degré relatif d'immunodéficience chez les personnes qui sont immunodéprimées varie en fonction de l'affection sous-jacente, de l'évolution de la maladie et de l'utilisation de médicaments qui suppriment la fonction immunitaire. Dans ces circonstances, l'équilibre entre les bienfaits et les risques doit être établi au cas par cas en consultant le spécialiste traitant.
- Les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, peuvent présenter une réponse immunitaire réduite au vaccin.
- En général, les vaccins non-vivants peuvent être administrés aux personnes immunodéprimées, car les antigènes du vaccin ne peuvent pas se répliquer. Toutefois, la portée et la durée de l'immunité acquise par une vaccination sont souvent réduites. On ignore actuellement si les individus immunodéprimés seront capables de développer une réponse immunitaire aux vaccins autorisés contre la COVID-19.
- Les personnes vivant avec le VIH qui sont considérées comme étant immunocompétentes peuvent être vaccinées.
- Il est fortement encouragé d'exercer une surveillance active de ces sujets vaccinés. Le CCNI suivra l'évolution des données probantes et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu.

Voir la Section Immunisation des sujets immunodéprimés du GCI, Partie 3 – Vaccination de populations particulières pour consulter les définitions et pour obtenir de plus amples renseignements généraux.

### ***Personnes atteintes d'une maladie auto-immune***

5. **Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 aux personnes atteintes d'une maladie auto-immune et appartenant au groupe d'âge autorisé si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques en ce qui concerne la personne, et si le consentement éclairé comprend une discussion sur l'absence de données probantes concernant l'utilisation de vaccins contre la COVID-19 dans ces populations. (*Recommandation discrétionnaire du CCNI*)**

### **Sommaire des données probantes et justification**

- À l'heure actuelle, il existe peu de données probantes indiquant que l'atteinte d'une maladie auto-immune est un facteur de risque indépendant d'une COVID-19 grave, mais les données probantes évoluent.
- Il existe actuellement très peu de données sur la vaccination contre la COVID-19 chez les personnes atteintes d'une maladie auto-immune. Bien que les participants atteints de maladies auto-immunes qui n'étaient pas immunodéprimés n'aient pas été exclus des essais, ils constituent une très faible proportion des participants aux essais et représentent un éventail très étroit de maladies auto-immunes.
- Le spectre des maladies auto-immunes est diversifié. Le degré relatif d'auto-immunité chez les personnes atteintes de maladies auto-immunes varie en fonction de l'affection sous-jacente, de la gravité et de l'évolution de la maladie et de l'utilisation de

## 40 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

médicaments ayant un effet sur la fonction immunitaire. Par conséquent, l'équilibre entre les bienfaits et les risques doit être établi au cas par cas.

- D'autres applications des technologies de l'ARNm ont été pour le traitement du cancer, ce qui nécessitait une réponse immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses d'un individu. Cela a soulevé une préoccupation théorique selon laquelle les vaccins à ARNm contre les maladies infectieuses agiraient de façon semblable, provoquant de l'inflammation et potentiellement exacerbant une maladie auto-immune existante. Les applications actuelles de la technologie de l'ARNm pour les vaccins contre la COVID-19 ont été optimisées afin de réduire le risque ; toutefois, une évaluation plus approfondie est nécessaire.
- Il est fortement encouragé d'exercer une surveillance active de ces sujets vaccinés. Le CCNI suivra l'évolution des données probantes et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu.

Pour plus d'informations générales sur les maladies auto-immunes, voir la Section [Immunisation des personnes atteintes de maladies chroniques](#) du GIC, Partie 3 – Vaccination de populations particulières.

### **Grossesse et allaitement**

6. **Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 aux femmes enceintes appartenant au groupe d'âge autorisé si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques en ce qui concerne la femme et le fœtus, et si le consentement éclairé comprend une discussion sur l'absence de données probantes sur l'utilisation de vaccins contre la COVID-19 dans cette population. (*Recommandation discrétionnaire du CCNI*)**
7. **Le CCNI recommande de proposer une série complète de vaccins contre la COVID-19 aux femmes appartenant au groupe d'âge autorisé qui allaitent si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques en ce qui concerne la femme et le nourrisson, et si le consentement éclairé comprend une discussion sur l'absence de données probantes sur l'utilisation de vaccins contre la COVID-19 dans cette population. (*Recommandation discrétionnaire du CCNI*)**

### **Sommaire des données probantes et justification**

- Les données probantes indiquant que la grossesse est un facteur de risque indépendant d'une COVID-19 grave évoluent.
- Il n'existe actuellement aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité des vaccins contre la COVID-19 administrés pendant la grossesse ou l'allaitement. Les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclues des essais cliniques sur les vaccins à ARNm ou à vecteur viral contre la COVID-19.
- Il n'existe actuellement aucune donnée étayant des complications observées chez une femme enceinte ou sur le fœtus en développement après l'administration par inadvertance du vaccin contre la COVID-19 à une femme enceinte, lors d'essais cliniques. Les résultats chez les participantes qui sont tombées enceintes pendant les essais cliniques et les résultats chez le fœtus seront déclarés dans des registres et le CCNI reverra ses recommandations lorsque ces données seront disponibles.
- Bien qu'on ignore si les vaccins sont excrétés dans le lait maternel, il n'y a pas de données sur les résultats chez les femmes qui allaitent ou chez les nourrissons allaités. Il n'y a pas eu d'inquiétudes théoriques concernant ces vaccins chez les femmes qui allaitent ou chez leurs nourrissons allaités.

## 41 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- À l'heure actuelle, il existe peu de données sur l'innocuité du vaccin contre la COVID-19 dans les études sur la toxicité touchant la croissance et la reproduction des animaux. Chez les rats qui ont reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna avant ou pendant la gestation, aucun problème d'innocuité concernant la reproduction chez les femelles, le développement foetal/embryonnaire ou la croissance postnatale n'a été démontré. Des études sur la toxicité touchant la croissance et la reproduction animales du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech et du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca sont en cours.
- Les femmes enceintes, qui allaitent ou qui sont en âge de procréer, peuvent courir un risque accru d'exposition au SRAS-CoV-2 (p. ex., les travailleuses de la santé ou les travailleuses essentielles) ou un risque accru de COVID-19 grave (p. ex., en raison d'une affection préexistante, d'un indice de masse corporelle de 40 ou plus) et peuvent souhaiter être vaccinées pour se protéger, malgré l'absence de données probantes sur la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse ou l'allaitement. Par conséquent, l'équilibre entre les bienfaits et les risques doit être établi au cas par cas.
- Il n'existe actuellement aucune donnée probante permettant de déterminer l'intervalle de temps qui doit s'écouler entre la fin de la série de vaccination contre la COVID-19 et la conception. Face à cette incertitude scientifique, il pourrait être prudent de retarder la grossesse d'au moins 28 jours après l'administration de la série complète des deux doses d'un vaccin contre la COVID-19. Un vaccin contre la COVID-19 peut être administré à tout moment après la grossesse.
- On ne devrait pas conseiller aux femmes qui tombent enceintes durant leur série de vaccins ou peu après d'interrompre leur grossesse parce qu'elles ont reçu un vaccin contre la COVID-19.
- Si une grossesse est établie une fois la série de vaccination entamée, l'achèvement de la série peut être reporté à la fin de la grossesse, à moins que des facteurs de risque d'exposition accrue ou de COVID-19 grave soient présents et que le consentement éclairé à la vaccination soit obtenu, comme ci-dessus. Le CCNI encourage la poursuite de plus amples travaux de recherche et de surveillance liés à la vaccination contre la COVID-19 pendant la grossesse.
- Une série complète de vaccination par un vaccin autorisé contre la COVID-19 devrait être proposée aux femmes admissibles après l'accouchement et avant de tenter de concevoir, afin que l'intervalle recommandé entre la fin de la série de vaccination et la conception soit maintenu.
- Les sujets vaccinés et les fournisseurs de soins de santé sont encouragés à déclarer toute exposition au vaccin contre la COVID-19 pendant la grossesse ou l'allaitement à l'autorité locale de santé publique ainsi qu'au fabricant du vaccin aux fins de suivi. Il est fortement encouragé d'exercer une surveillance active de ces sujets vaccinés. Le CCNI suivra l'évolution des données probantes et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu.

Voir la Section Immunisation durant la grossesse et l'allaitement du GCI, Partie 3 – Vaccination de populations particulières pour obtenir des renseignements généraux.

### ***Enfants et adolescents***

8. **Le CCNI recommande de ne pas proposer systématiquement de vaccins contre la COVID-19 aux personnes qui n'appartiennent pas au groupe d'âge autorisé. (*Forte recommandation du CCNI*)**
  - a. **Toutefois, une série complète de vaccins de Pfizer-BioNTech peut être proposée aux personnes âgées de 12 à 15 ans qui courent un risque très élevé de subir de graves conséquences de la COVID-19 (par exemple, en raison d'une affection**

## 42 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

médicale préexistante dont on sait qu'elle est associée à un risque accru d'hospitalisation ou de mortalité) ou qui présentent un risque accru d'exposition (par exemple, si elles vivent dans un établissement de soins collectifs), si une évaluation des risques révèle que les avantages l'emportent sur les risques potentiels pour la personne, et si le consentement éclairé de la personne et de son parent ou tuteur comprend une discussion sur l'insuffisance des preuves concernant l'utilisation de vaccins contre la COVID-19 dans cette population. *(Recommandation discrétionnaire du CCNI)*

### **Sommaire des données probantes et justification**

- Les données probantes disponibles à ce jour laissent entendre qu'en général, les enfants infectés par le SRAS-CoV-2 ne sont pas exposés à un risque accru de maladie grave.
- Il n'existe pas de données probantes sur la vaccination contre la COVID-19 chez les enfants de moins de 12 ans, et seules des données cliniques limitées sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech chez les enfants de 12 à 15 ans sont disponibles. Les essais cliniques du vaccin contre la COVID-19 de Moderna et du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca n'ont inclus, jusqu'à maintenant, que des adultes de 18 ans et plus.
- Il existe des données probantes sur le risque accru de COVID-19 grave chez les personnes atteintes de certains troubles médicaux (p. ex., insuffisance cardiaque, diabète, maladie du foie, maladie rénale chronique)<sup>(10)</sup>, et la liste de ces troubles médicaux évolue. Chez les adolescents atteints de certaines affections préexistantes aggravées par un risque accru d'exposition au SRAS-CoV-2 (p. ex., s'ils vivent dans une habitation collective, comme un foyer de groupe), le rapport d'équilibre entre les risques et les bienfaits de la vaccination au moyen d'un vaccin contre la COVID-19 doit être établi au cas par cas.
- Il est fortement encouragé d'exercer une surveillance active de ces sujets vaccinés. Le CCNI suivra l'évolution des données probantes et mettra à jour ses recommandations, s'il y a lieu.

### **Le CCNI continue de recommander ce qui suit :**

- Les programmes de vaccination systématique et la vaccination avec d'autres vaccins recommandés par le CCNI devraient se poursuivre pendant la pandémie de COVID-19 avec une atténuation des risques de transmission de COVID-19 pendant le processus de vaccination, comme indiqué dans les Lignes directrices provisoires sur la continuité des programmes d'immunisation pendant la pandémie de COVID-19.
- Il faudrait continuer d'encourager la poursuite des essais cliniques évaluant les vaccins contre la COVID-19 afin d'inclure des personnes potentiellement vulnérables à des maladies liées à des facteurs biologiques (p. ex., affections préexistantes, fragilité, grossesse et allaitement, immunodéficiência) et sociaux (p. ex., résidence dans des établissements de soins de longue durée ou dans des lieux surpeuplés/éloignés, appartenance à une population racialisée, profession), afin de s'assurer que les options en matière de vaccins sont corroborées par de solides données sur l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité, comme le recommande le CCNI dans ses Priorités de recherche pour les vaccins contre la COVID-19 à l'appui des décisions de santé publique.
- En plus des activités de pharmacovigilance des vaccins qui sont en cours au Canada avec les essais cliniques de Phase 4 et les études post-commercialisation, il est recommandé de mener des recherches supplémentaires et de surveiller la vaccination contre la COVID-

## 43 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

19, en particulier parmi les populations qui ne sont pas actuellement incluses dans les essais cliniques (p. ex., les femmes enceintes, les mères allaitantes, les personnes immunodéprimées, les personnes âgées vivant dans des établissements de soins collectifs, les enfants et les adolescents). De plus, le CCNI recommande la poursuite des essais cliniques et le suivi continu des participants aussi longtemps que cela est possible sur le plan éthique, afin de déterminer le niveau d'immunité nécessaire pour prévenir la maladie et d'établir la durée de la protection, l'efficacité dans différentes sous-populations et l'innocuité à moyen et long terme.

Voir Sécurité des vaccins et pharmacovigilance du GCI, Partie 2 – Sécurité des vaccins pour obtenir de plus amples renseignements.

**Le CCNI continue de recommander les éléments suivants pour guider la prise de décision éthique**, comme indiqué dans son document Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19 :

- Des efforts devraient être fournis pour améliorer l'accès aux services de vaccination afin de réduire les iniquités en matière de santé sans aggraver la stigmatisation ou la discrimination, et pour faire participer les populations marginalisées par le système et les populations racialisées à la planification des programmes d'immunisation.
- Les administrations devraient assurer une surveillance étroite et rapide de l'innocuité, de l'efficacité du ou des vaccins et de la couverture vaccinale dans différentes populations clés, ainsi qu'une immunisation efficace et utile des populations des communautés difficiles d'accès, éloignées et isolées.
- Des efforts devraient être fournis pour améliorer les connaissances sur les bienfaits des vaccins en général et des vaccins contre la COVID-19 en particulier lorsqu'ils seront disponibles, afin de lutter contre la désinformation et de communiquer de manière transparente sur les décisions d'attribution des vaccins contre la COVID-19.

### V.I Options de prise en charge pour les vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est autorisée au Canada

À l'heure actuelle, trois types de vaccins contre la COVID-19 sont autorisés au Canada pour la prévention de l'infection à COVID-19 symptomatique qui utilisent deux plateformes vaccinales distinctes. Pour faciliter le choix du vaccin à proposer aux différentes populations ou groupes, une comparaison des mérites relatifs des deux est résumée dans le Tableau 4 ci-dessous.

**Tableau 4. Options de prise en charge selon les types de vaccins contre la COVID-19 dont l'utilisation est approuvée au Canada**

Facteur à prendre en considération	Considérations (Résumé des données probantes disponibles et des points à prendre en compte)	
	Vaccins à ARNm contre la COVID-19	Vaccin à vecteur viral non répliquatif contre la COVID-19
Efficacité	<b>Efficacité contre les infections symptomatiques après la deuxième dose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les vaccins à ARNm de Pfizer/BioNTech et de Moderna ont une grande efficacité à court terme (environ 94 %).</li> <li>Les données suggèrent que le vaccin Pfizer/BioNTech est efficace à 95 % chez les personnes ≥65 ans.</li> <li>Les données suggèrent que le vaccin de Moderna est efficace à 86 % chez les personnes ≥65 ans.</li> </ul>	<b>Efficacité contre les infections symptomatiques après la deuxième dose</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le vaccin AstraZeneca SD/SD est efficace à 62 % chez les participants âgés de 18 à 64 ans.</li> <li>L'efficacité du vaccin d'AstraZeneca ne peut être déterminée chez les personnes ≥65 ans en raison de données insuffisantes.</li> <li>L'intervalle entre la première et la deuxième dose du vaccin AstraZeneca pourrait avoir une incidence sur l'efficacité du vaccin, l'efficacité étant moindre si l'intervalle est inférieur à 12 semaines.</li> </ul>
	<b>Efficacité contre les infections asymptomatiques</b> Une analyse préliminaire de données limitées provenant d'un essai en cours suggère que le vaccin contre la COVID-19 de Moderna pourrait être efficace *dans la prévention des infections asymptomatiques. Toutefois, les données sont en cours de collecte et l'analyse finale n'est pas achevée. Il n'existe aucune donnée sur l'infection asymptomatique pour le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech.	<b>Efficacité contre les infections asymptomatiques</b> Une analyse exploratoire ponctuelle de données limitées suggère que le vaccin d'AstraZeneca pourrait ne pas être efficace dans la prévention d'une infection asymptomatique.
	<b>Revaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'est pas encore clair si des doses de rappel (par exemple, une vaccination annuelle) seront nécessaires pour assurer une protection à long terme contre la maladie à COVID-19 symptomatique, en particulier face à l'émergence de variants préoccupants.</li> </ul>	<b>Revaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Il n'est pas encore clair si des doses de rappel (par exemple, une vaccination annuelle) seront nécessaires pour assurer une protection à long terme contre la maladie à COVID-19 symptomatique, en particulier face à l'émergence de variants préoccupants.</li> </ul>

45 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Facteur à prendre en considération	Considérations (Résumé des données probantes disponibles et des points à prendre en compte)	
	Vaccins à ARNm contre la COVID-19	Vaccin à vecteur viral non répliquatif contre la COVID-19
	<ul style="list-style-type: none"> <li>On croit que la revaccination des personnes ayant initialement reçu un vaccin à ARNm avec le même vaccin ou un autre vaccin à ARNm <b>est sécuritaire et efficace</b>.</li> <li>L'efficacité et l'innocuité de la revaccination des personnes ayant initialement reçu le vaccin à ARNm avec un vaccin contre la COVID-19 différent sont pour l'instant inconnues.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>La revaccination avec une dose de rappel du vaccin d'AstraZeneca pourrait réduire l'efficacité vaccinale.</li> <li>L'efficacité et l'innocuité de la revaccination des personnes ayant initialement reçu le vaccin d'AstraZeneca avec un vaccin contre la COVID-19 différent sont pour l'instant inconnues.</li> </ul>
Immunogénicité	<b>Réponse humorale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les réponses humorales pour les deux vaccins à ARNm contre la COVID-19 atteignent leur maximum après la deuxième dose, y compris l'obtention d'anticorps neutralisants. Cependant, comme on ne connaît pas de corrélat de protection, ces réponses humorales ne peuvent pas être interprétées comme correspondant à la protection vaccinale.</li> <li>Les réponses humorales ont connu des tendances similaires chez les personnes de 18 à 55 ans et chez les personnes de 65 à 85 ans.</li> </ul>	<b>Réponse humorale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les réponses humorales ont atteint leur maximum après une deuxième dose, y compris l'obtention d'anticorps neutralisants, chez les sujets vaccinés séronégatifs. Chez les sujets vaccinés séropositifs, les réponses humorales ont atteint leur maximum à la première dose et se sont maintenues ou ont diminué à la deuxième dose.</li> <li>Pour le vaccin d'AstraZeneca, les réponses humorales étaient plus faibles chez les personnes de ≥65 ans que chez les personnes de 18 à 64 ans, d'après des données non publiées présentées au CCNI. Des résultats contradictoires ont été constatés pour les autres groupes d'âge d'après des données récemment publiées<sup>11</sup>.</li> <li>Cependant, comme on ne connaît pas de corrélat de protection, ces réponses humorales ne peuvent pas être interprétées comme correspondant à la protection vaccinale.</li> </ul>
	<b>Réponse cellulaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les deux vaccins à ARNm contre la COVID-19 ont induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire une à deux semaines après l'administration de la deuxième dose.</li> <li>On a constaté une augmentation de cette réponse immunitaire à médiation cellulaire chez les jeunes adultes comme chez les adultes plus âgés.</li> <li>Comme aucun corrélat immunologique de protection n'a été déterminé pour le SRAS-CoV-2, ces réponses cellulaires ne</li> </ul>	<b>Réponse cellulaire</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le vaccin d'AstraZeneca a induit des réponses cellulaires à médiation cellulaire qui n'ont pas semblé augmenter après la deuxième dose.</li> <li>Les réponses immunitaires à médiation cellulaire ne semblent pas différer entre les groupes d'âge.</li> <li>Comme aucun corrélat immunologique de protection n'a été déterminé pour le SRAS-CoV-2, ces réponses cellulaires ne</li> </ul>

46 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Facteur à prendre en considération	Considérations (Résumé des données probantes disponibles et des points à prendre en compte)	
	Vaccins à ARNm contre la COVID-19	Vaccin à vecteur viral non répliquatif contre la COVID-19
	peuvent être interprétées comme correspondant à la protection vaccinale.	peuvent être interprétées comme correspondant à la protection vaccinale.
Innocuité	<b>Technologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les vaccins à ARNm utilisent une nouvelle technologie; (qui a été étudiée dans des vaccins expérimentaux); toutefois, tous les vaccins contre la COVID-19 sont soumis au même processus rigoureux d'examen et d'approbation que les vaccins systématiques.</li> </ul>	<b>Technologie</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les vaccins à vecteur viral utilisent une technologie relativement nouvelle; (le vaccin contre l'Ébola autorisé utilise cette technologie); toutefois, tous les vaccins contre la COVID-19 sont soumis au même processus rigoureux d'examen et d'approbation que les vaccins systématiques.</li> </ul>
	<b>Problèmes d'innocuité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun problème d'innocuité grave concernant l'un ou l'autre des vaccins à ARNm n'a été relevé.</li> <li>Pour les deux vaccins, on signale que certains EI sollicités sont très fréquents (définis comme étant de 10 % ou plus) chez les personnes vaccinées; toutefois, ils sont légers ou modérés et transitoires et se résorbent en quelques jours. Il s'agit notamment de douleurs au site d'injection, de fatigue, de maux de tête, de douleurs musculaires, de frissons, de douleurs articulaires et de fièvre. Certains EI, dont la fièvre, sont plus fréquents après la deuxième dose.</li> </ul>	<b>Problèmes d'innocuité</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Aucun problème d'innocuité grave concernant le vaccin AstraZeneca n'a été relevé.</li> <li>On a signalé que certains EI sollicités étaient très fréquents (définis comme étant de 10 % ou plus) chez les personnes vaccinées; toutefois, ils sont légers ou modérés et transitoires et se résorbent en quelques jours. Il s'agit notamment de douleurs au site d'injection, de la fatigue, de maux de tête, de douleurs musculaires, de frissons, de douleurs articulaires et de fièvre. Certains EI sont moins fréquents après la deuxième dose.</li> </ul>
Éthique et équité	<ul style="list-style-type: none"> <li>Les vaccins à ARNm ont une grande efficacité à court terme dans tous les groupes d'âge autorisés et le Canada prévoit d'avoir suffisamment de doses de vaccins à ARNm pour chaque personne au Canada en 2021.</li> <li>Les vaccins les plus efficaces peuvent être dirigés vers les personnes les plus susceptibles de contracter une maladie grave et d'être exposées afin de limiter l'aggravation des inégalités existantes.</li> <li>L'incidence de ne pas offrir un vaccin moins efficace plus tôt aux populations qui devront attendre pour recevoir un vaccin à ARNm dans les zones de transmission et d'infection à haut risque sur la confiance, la justice et le risque de faire plus de mal que de bien devrait être prise en compte.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Offrir un vaccin contre la COVID-19 à ceux qui devraient autrement attendre pour en recevoir un pourrait renforcer l'équité.</li> <li>Si la protection contre la maladie à COVID-19 ne peut être augmentée pour les personnes qui ont reçu un vaccin moins efficace en premier, des inégalités importantes pourraient être créées pour les personnes qui reçoivent le vaccin AstraZeneca par rapport aux vaccins à ARNm, dépendamment des groupes de populations qui ont reçu le vaccin d'AstraZeneca.</li> <li>Le vaccin d'AstraZeneca peut offrir une option aux personnes allergiques aux ingrédients du vaccin à ARNm ou de ses contenus, des vaccins à ARNm.</li> <li>L'incidence de l'offre d'un vaccin moins efficace plus tôt à certaines populations sur la confiance, la justice et le risque de faire plus de mal que de bien devrait être prise en compte.</li> </ul>

47 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Facteur à prendre en considération	Considérations (Résumé des données probantes disponibles et des points à prendre en compte)	
	Vaccins à ARNm contre la COVID-19	Vaccin à vecteur viral non répliquatif contre la COVID-19
<b>Faisabilité</b>	<b>Calendrier de vaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les deux vaccins à ARNm sont administrés en deux doses.</li> <li>Les vaccins à ARNm ont un calendrier autorisé de 21 ou de 28 jours entre la première et la deuxième dose. Le CCNI recommande qu'une série complète de vaccins soit administrée selon ces calendriers, mais l'intervalle entre les doses peut être prolongé, de préférence dans les six semaines, dans des circonstances exceptionnelles d'approvisionnement réduite en vaccins et de transmission continue. Un intervalle plus long pourrait permettre à un plus grand nombre de personnes de recevoir une dose du vaccin et d'avoir une certaine protection contre la forme symptomatique de la COVID-19.</li> </ul>	<b>Calendrier de vaccination</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le vaccin AstraZeneca est administré en deux doses. L'intervalle entre la première et la deuxième dose du vaccin AstraZeneca semble avoir une incidence sur l'efficacité du vaccin, l'efficacité étant moindre si l'intervalle est inférieur à 12 semaines.</li> <li>Un intervalle plus long pourrait permettre à un plus grand nombre de personnes de recevoir une dose du vaccin et d'avoir une certaine protection contre la forme symptomatique de la COVID-19.</li> </ul>
	<b>Exigences en matière d'entreposage</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les vaccins à ARNm ont des exigences plus strictes en matière de transport et d'entreposage, puisqu'ils nécessitent des chaînes du froid congelées ou ultracongelées. Des efforts sont consentis pour traiter des complexités logistiques.</li> <li>Les exigences en matière d'entreposage de ces vaccins augmentent la complexité logistique de l'offre de ces vaccins en divers lieux afin d'en accroître l'accès pour diverses populations.</li> </ul>	<b>Exigences en matière d'entreposage</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Le vaccin AZ est plus facile à transporter, à entreposer et à manipuler que les vaccins à ARNm et, par conséquent, pourrait être plus facile à utiliser pour une distribution plus large par l'intermédiaire des pharmacies et des prestataires de soins de santé primaires.</li> <li>Le vaccin AstraZeneca doit être entreposé et transporté à une température comprise entre +2 et +8 °C, ce qui nécessite l'utilisation d'une infrastructure de chaîne du froid standard largement disponible dans les provinces et territoires.</li> <li>Les exigences en matière d'entreposage de ce vaccin pourraient accroître l'accès au vaccin pour diverses populations.</li> </ul>
<b>Acceptabilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il est possible que les individus favorisent les vaccins à ARNm, car leur efficacité avérée est plus grande.</li> <li>Des cas de COVID-19 moindres sont prévus à la suite d'une vaccination avec un vaccin à haute efficacité. Les cas relativement faibles après la vaccination pourraient avoir une incidence positive sur l'acceptabilité des vaccins contre la COVID-19 et des vaccins en général.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Il est possible que des personnes favorisent le vaccin AstraZeneca s'il offre une possibilité de recevoir plus tôt un vaccin contre la COVID-19 et s'il est plus facile d'accès sur des lieux convenables en raison de la facilité de transport, d'entreposage et de manipulation.</li> <li>Un nombre accru de cas de COVID-19 est prévu à la suite d'une vaccination avec un vaccin qui a une efficacité moindre. Les cas relativement élevés après la vaccination pourraient avoir une</li> </ul>

48 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Facteur à prendre en considération	Considérations (Résumé des données probantes disponibles et des points à prendre en compte)	
	Vaccins à ARNm contre la COVID-19	Vaccin à vecteur viral non répliquatif contre la COVID-19
		incidence négative sur l'acceptabilité par le public des vaccins contre la COVID-19 et des vaccins en général.
	<p><b>Les inquiétudes concernant l'innocuité et l'efficacité des vaccins sont les deux raisons les plus souvent citées pour justifier le refus d'un vaccin<sup>12</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sondage mené auprès des Canadiens entre le 16 et le 22 décembre 2020<sup>13</sup> a donné les résultats suivants :           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ L'intention de se faire vacciner lorsque le vaccin sera disponible et recommandé est similaire pour un vaccin sûr par rapport à un vaccin efficace (65 % contre 63 % étaient d'accord, n = 2 125).</li> <li>○ Pour ceux qui attendront pour se faire vacciner même une fois le vaccin disponible : 80 % attendront pour garantir l'innocuité du vaccin, 64 % attendront pour garantir l'efficacité du vaccin (n = 691).</li> </ul> </li> <li>• Dans un sondage mené du 4 au 13 décembre 2020<sup>14</sup> auprès des prestataires de soins de santé, les facteurs les plus importants qui ont été signalés comme influençant la décision de se faire vacciner étaient l'innocuité du vaccin (95,5 %), suivie de l'efficacité du vaccin (86,7 %) (n = 14 336).</li> </ul>	

## V.II OPTIONS DE GESTION POUR LE DÉPLOIEMENT DU PROGRAMME D'IMMUNISATION CONTRE LA COVID-19 DANS LE CONTEXTE D'UN APPROVISIONNEMENT LIMITÉ EN VACCINS

Dans le contexte d'un approvisionnement limité, incertain et séquentiel en vaccins contre la COVID-19, des morbidité et mortalité élevées causées par la COVID-19, de la capacité d'un système de santé débordé et d'une importante transmission en cours du SRAS-CoV-2 dans la communauté, les administrations doivent trouver un équilibre entre les considérations logistiques du déploiement rapide du programme d'immunisation contre la COVID-19 au plus grand nombre de personnes possible et l'administration d'une série de deux doses de vaccin contre la COVID-19 aussi proche que possible des calendriers recommandés. Il faut trouver des solutions permettant de maximiser les avantages pour la santé de la population. Les stratégies et recommandations d'autres pays et des groupes consultatifs techniques nationaux sur la vaccination (GCTNV) à ce jour dans ce contexte sont résumées dans le Tableau 5.

**Tableau 5. Stratégies et recommandations internationales pour le déploiement du programme d'immunisation contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins**

Organisme	Stratégie ou recommandation
<a href="#">Groupe stratégique consultatif d'experts sur l'immunisation</a> <sup>15</sup> (SAGE, Organisation mondiale de la Santé)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Les vaccins contre la COVID-19 devraient être administrés aux intervalles recommandés, à moins que des circonstances exceptionnelles liées aux contraintes d'approvisionnement en vaccins et aux paramètres épidémiologiques ne justifient un retard dans l'administration de la deuxième dose.</li> <li>- « Les pays connaissant des circonstances épidémiologiques exceptionnelles peuvent envisager de retarder pendant une courte période l'administration de la deuxième dose à titre d'approche pragmatique pour maximiser le nombre d'individus bénéficiant d'une première dose alors que l'approvisionnement en vaccins continue d'augmenter. La recommandation actuelle de l'OMS est que l'intervalle entre les doses peut être prolongé jusqu'à 42 jours, compte tenu des données des essais cliniques actuellement disponibles ». [traduction]</li> </ul>
<a href="#">Joint Committee on Vaccination and Immunisation</a> <sup>16</sup> (JCVI, Royaume-Uni)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- « ...la priorité est d'administrer la première dose de vaccin à un plus grand nombre de personnes plutôt que d'offrir aux autres leur deuxième dose, afin de maximiser les bénéfices du programme d'immunisation à court terme ». [traduction]</li> <li>- « Pour le vaccin de Pfizer-BioNTech, la deuxième dose peut être proposée entre 3 et 12 semaines après la première dose ». [traduction]</li> <li>- « Certaines données des essais du vaccin AstraZeneca indiquent qu'il est peut-être préférable de prolonger le délai jusqu'à la deuxième dose plutôt que d'administrer la deuxième dose plus tôt ».</li> <li>- « Il n'est pas conseillé d'omettre la deuxième dose, car elle peut être importante pour offrir une protection plus durable, mais on ignore actuellement les durées exactes de la protection ». [traduction]</li> </ul>
<a href="#">Centers for Disease Control</a> <sup>17</sup> (CDC, États-Unis)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La deuxième dose des vaccins à ARNm autorisés contre la COVID-19 devrait être administrée aussi près que possible de l'intervalle recommandé, avec un délai de grâce de 4 jours au maximum à compter de la date recommandée, pour que la deuxième dose soit considérée comme valide. « Cependant, il n'y a pas d'intervalle maximum entre la première et la deuxième dose pour aucun des deux vaccins. » [traduction]</li> </ul>

50 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Organisme	Stratégie ou recommandation
Food and Drug Administration 18 (FDA, États-Unis)	- Les modifications apportées à l'heure actuelle aux doses ou aux calendriers autorisés des vaccins contre la COVID-19 sont « prématurées et ne sont pas solidement ancrées dans les données probantes disponibles. [traduction] Sans des données appropriées à l'appui de ces changements... nous courons un risque important de mettre en danger la santé publique ». [traduction]

Le tableau des options de gestion qui suit récapitule les considérations relatives aux vaccins à ARNm contre la COVID-19 (y compris les données probantes disponibles) et les points de décision ci-après pour guider les provinces et les territoires dans le déploiement d'un programme efficace, efficient et équitable d'immunisation contre la COVID-19 dans leur contexte épidémiologique et d'approvisionnement en vaccins au niveau local.

**Tableau 6. Tableau des options de gestion pour le déploiement d'un programme d'immunisation à ARNm contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins à ARNm**

Options pour la distribution des premières doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19	Facteurs à prendre en considération (Sommaire des preuves disponibles et des points à prendre en compte)
<p>Distribuer toutes les doses initiales de vaccin à ARNm contre la COVID-19 sans garantie de pouvoir administrer les deux doses aux premiers sujets vaccinés à l'intervalle recommandé.</p> <p>Cette option permettra de maximiser le nombre de personnes recevant une première dose de vaccin, mais l'administration d'une deuxième dose peut être retardée en</p>	<p><b>Épidémiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'épidémiologie de la COVID-19 et la capacité des soins de santé varient d'une région à l'autre du pays, avec une morbidité et une mortalité élevées et une importante transmission en cours dans la communauté dans certaines administrations, y compris un nombre croissant de cas et d'éclousions dans les milieux à haut risque, et des systèmes de santé débordés.</li> <li>- Les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour soutenir l'efficacité des vaccins autorisés pour prévenir une infection ou une transmission asymptomatique.</li> <li>- Il existe un risque théorique de pression accrue qui permettrait à une souche résistante au vaccin de se développer chez les personnes partiellement immunisées (c'est-à-dire lorsque les individus ne reçoivent pas la deuxième dose pendant une période prolongée), en particulier dans le contexte d'une transmission élevée. Toutefois, ce risque est réduit par l'efficacité élevée à court terme d'une seule dose de vaccin.</li> <li>- Il n'existe aucune preuve concluante de protection conférée par une ou deux doses des vaccins actuellement autorisés contre d'éventuels nouveaux variants du virus.</li> </ul> <p><b>Efficacité potentielle ou réelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'efficacité d'une dose du vaccin contre la maladie à COVID-19 symptomatique, calculée à partir de 14 jours après la première dose (à l'exclusion des 14 jours après la première dose pendant lesquels la réponse immunitaire est générée ou lorsque le virus peut être en incubation) s'est révélée se situer à 92,3 % pour le vaccin de Pfizer-BioNTech (IC à 95 % : 69 à</li> </ul>

51 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Options pour la distribution des premières doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19	Facteurs à prendre en considération (Sommaire des preuves disponibles et des points à prendre en compte)
fonction des expéditions ultérieures de vaccins.	<p>98 %) et de 92,1 % pour le vaccin de Moderna (IC à 95 % : 68,8 à 99,1 %). Toutefois, il convient d'interpréter ces analyses avec prudence en raison du nombre limité de participants et de la brève période de suivi (aussi courte qu'une semaine).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- On ignore la durée de la protection conférée par la première dose, de sorte qu'une éclosion de la maladie peut commencer avant l'administration de la deuxième dose, car l'intervalle entre les doses est prolongé.</li> <li>- Les analyses de l'efficacité pendant les essais cliniques de Pfizer-BioNTech incluaient des participants qui ont reçu leur deuxième dose 19 à 42 jours après la première, et la majorité des participants aux essais cliniques de Moderna ont reçu leur deuxième dose entre 21 et 42 jours après la première dose.</li> </ul> <p><b>Immunogénicité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les séries de deux doses des vaccins autorisés montrent une réponse plus élevée après la deuxième dose (primovaccination-rappel).</li> <li>- On ignore la réponse immunitaire à une deuxième dose retardée pour les vaccins autorisés.</li> <li>- Avec les vaccins contre d'autres maladies pouvant être prévenues par la vaccination, la réponse immunitaire est soit similaire, soit améliorée lorsque la deuxième dose est administrée après un intervalle plus long.</li> <li>- Les principes de l'immunologie, la science des vaccins et des exemples historiques démontrent que les retards entre les doses ne provoquent pas de réduction des concentrations finales d'anticorps, ni de diminution de la durabilité de la réponse anamnétique pour la plupart des produits administrés en plusieurs doses.</li> </ul> <p><b>Éthique*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La capacité d'un individu à faire un choix éclairé peut être limitée en raison de l'incertitude entourant la protection et l'approvisionnement dans cette option.</li> <li>- L'équilibre entre les risques et les avantages peut favoriser cette option si la certitude des preuves évolue pour suggérer une protection comparative avec une seule dose, une deuxième dose différée ou l'interchangeabilité des vaccins, en particulier dans le contexte d'un fardeau élevé de la maladie. Cette option pourrait permettre d'atteindre plus rapidement, du moins à court terme, l'objectif du Canada en matière de réponse à la pandémie qui vise à réduire au minimum le risque de maladie grave et de décès en général tout en atténuant les perturbations sociales pouvant être subies par la population dans le cadre de la pandémie de COVID-19. Toutefois, des recherches supplémentaires sont encouragées.</li> </ul> <p><b>Équité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cette option peut offrir un meilleur accès au vaccin à un plus grand nombre d'individus identifiés comme des populations clés à haut risque<sup>19, 20</sup> en offrant une protection à court terme, ce qui pourrait accroître l'équité lorsque le fardeau local de la maladie est élevé. Toutefois, si la protection devient insuffisante alors que ces personnes attendent la deuxième dose et que l'approvisionnement ultérieur est retardé ou insuffisant, les populations clés sont exposées au risque de maladie.</li> </ul>

52 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Options pour la distribution des premières doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19	Facteurs à prendre en considération (Sommaire des preuves disponibles et des points à prendre en compte)
	<p><b>Faisabilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En cas d'incertitude entourant l'approvisionnement successif en vaccins, les administrations pourraient ne pas être en mesure de fournir une deuxième dose, devoir fournir la deuxième dose à un intervalle prolongé avec le même produit vaccinal ou fournir la deuxième dose avec un autre vaccin à ARNm (en supposant qu'il soit disponible). Il n'existe aucune preuve de l'interchangeabilité des vaccins.</li> <li>- Il peut être plus facile de distribuer toutes les doses de vaccins en raison des exigences d'entreposage et de la sécurité des doses réservées. Cependant, le suivi pour administrer la deuxième dose de vaccin peut être plus difficile.</li> </ul> <p><b>Acceptabilité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Des personnes qui veulent conserver les doses de vaccins dans des congélateurs pour administrer une deuxième dose dans les délais prévus à certaines personnes alors que d'autres restent non vaccinées peuvent juger cette option plus acceptable.</li> </ul> <p>Compte tenu des incertitudes entourant l'impact d'un intervalle prolongé, si la justification de cette option n'est pas communiquée de manière claire et transparente, cette option pourrait :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- avoir un effet négatif sur la confiance du public à l'égard du programme d'immunisation contre la COVID-19, de la réponse à la COVID-19 et des vaccins en général.</li> <li>- perpétuer l'impression que certaines populations sont exposées à une approche expérimentale.</li> <li>- accroître la réticence à la vaccination contre la COVID-19 et en général, surtout si les sujets vaccinés avec une seule dose contractent la maladie en raison d'une protection insuffisante.</li> </ul>
Distribuer les premières doses du vaccin à ARNm contre la COVID-19 de manière à ce que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé (par exemple, réserver ou étaler des doses).	<p><b>Épidémiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- L'épidémiologie de la COVID-19 et la capacité des soins de santé varient d'une région à l'autre du pays, avec une morbidité et une mortalité élevées et une importante transmission en cours dans la communauté dans certaines administrations, y compris un nombre croissant de cas et d'éclousions dans les milieux à haut risque, et des systèmes de santé débordés.</li> <li>- Les preuves actuelles ne sont pas suffisantes pour soutenir l'efficacité des vaccins autorisés pour prévenir une infection ou une transmission asymptomatique.</li> <li>- Il n'existe aucune preuve concluante de protection conférée par une ou deux doses des vaccins actuellement autorisés contre d'éventuels nouveaux variants du virus.</li> </ul> <p><b>Efficacité potentielle ou réelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les données publiées montrent que l'efficacité contre la maladie à COVID-19 symptomatique après deux doses de vaccin chez les personnes qui n'ont pas été atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2 est de 95 % (IC à 95 % : 90,3 à 97,6 %)</li> </ul>

53 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Options pour la distribution des premières doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19	Facteurs à prendre en considération (Sommaire des preuves disponibles et des points à prendre en compte)
<p>Cela peut se traduire par un nombre moindre de personnes qui recevront la première dose de vaccin dès le début du programme d'immunisation.</p>	<p>au moins 7 jours après la deuxième dose pour le vaccin de Pfizer-BioNTech et de 94,1 % (IC à 95 % : 89,3 à 96,8 %) à partir de 14 jours après la deuxième dose pour le vaccin de Moderna.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- On sait que la protection d'une série de deux doses du vaccin dure jusqu'à 14 semaines après la deuxième dose et des études se poursuivent dans la population qui a reçu deux doses.</li> <li>- Les analyses de l'efficacité pendant les essais cliniques de Pfizer-BioNTech incluaient des participants qui ont reçu leur deuxième dose 19 à 42 jours après la première, et la majorité des participants aux essais cliniques de Moderna ont reçu leur deuxième dose entre 21 et 42 jours après la première.</li> </ul> <p><b>Immunogénicité</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les séries de deux doses des vaccins autorisés montrent une réponse plus élevée après la deuxième dose (primovaccination-rappel).</li> <li>- Les réponses humorales pour les deux vaccins à ARNm contre la COVID-19 atteignent leur pic après la deuxième dose. Cependant, comme on ne connaît pas de corrélat de protection, ces réponses humorales ne peuvent pas être interprétées comme correspondant à l'efficacité potentielle ou réelle du vaccin.</li> </ul> <p><b>Éthique<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Une personne est comparativement mieux en mesure de faire un choix éclairé avec la certitude plus grande associée aux preuves et la possibilité de recevoir la deuxième dose dans les délais prévus offertes par cette option.</li> <li>- Toutefois, il faudra plus de temps pour administrer au moins une dose de vaccin à un plus grand nombre de personnes et le risque de morbidité et de mortalité demeure donc à court terme pour les individus non vaccinés tant qu'ils n'ont pas reçu la première dose de vaccin.</li> </ul> <p><b>Équité</b></p> <p>- Compte tenu de l'état actuel des connaissances, cette option repose sur les meilleures preuves connues d'une protection maximale pour les personnes vaccinées dans les populations clés à haut risque, et elle est conforme au calendrier autorisé. Cependant, si l'approvisionnement initial en vaccins n'est pas suffisant pour vacciner tous les individus de ces groupes, les principes d'équité en santé risquent alors d'être compromis, en particulier lorsque le fardeau local de la maladie est élevé et qu'il existe des preuves qu'une seule dose de vaccin confère une protection à court terme.</p> <p><b>Faisabilité</b></p> <p>- Il peut être moins possible de réserver des doses au départ en raison de l'entreposage et des préoccupations concernant la sécurité des doses réservées. Toutefois, le suivi pour administrer la deuxième dose de vaccin programmée peut être plus facile.</p>

54 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Options pour la distribution des premières doses de vaccin à ARNm contre la COVID-19	Facteurs à prendre en considération (Sommaire des preuves disponibles et des points à prendre en compte)
	<p><b>Acceptabilité</b></p> <p>- Les personnes qui s'attendent à recevoir une série complète de deux doses de vaccin selon le calendrier recommandé trouveront cette option plus acceptable.</p> <p>Si la justification de cette option n'est pas communiquée de manière claire et transparente, cette option peut avoir un effet négatif sur la confiance du public en donnant l'impression que seul un petit nombre de personnes bénéficient d'un accès préférentiel malgré la disponibilité de doses supplémentaires.</p>

<sup>a</sup> Veuillez consulter l'analyse éthique approfondie des options relatives à l'administration d'une deuxième dose de vaccin contre la COVID-19 dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins avec l'application du cadre de l'ÉEFA <sup>2</sup>, à l'Annexe C.

**Points de décision**

Il faudra évaluer différents points de décision pour chacune des options présentées dans le Tableau 6.

- Les administrations devront déterminer le meilleur plan d'action pour que le déploiement du programme d'immunisation contre la COVID-19 soit le plus efficace, le plus efficient et le plus équitable dans le contexte d'un approvisionnement limité en vaccins, en fonction de leurs propres :
  - épidémiologie locale;
  - capacité des soins de santé;
  - contextes logistiques et capacité à mettre en œuvre de manière appropriée l'option choisie;
  - sécurité de l'approvisionnement en vaccins (y compris la certitude et la rapidité de l'approvisionnement ultérieur en vaccins, les répercussions des conditions météorologiques sur la livraison, etc.);
  - capacité à vacciner les populations clés à haut risque identifiées par le CCNI pour recevoir les premières doses du vaccin contre la COVID-19 <sup>19,20</sup>;
  - capacité à communiquer clairement le plan de déploiement de l'immunisation aux personnes vaccinées et à l'ensemble de la population;
  - capacité à évaluer l'option choisie, à détecter les problèmes et à modifier rapidement les stratégies pour assurer une efficacité maximale;
  - répercussions juridiques.
- La transparence du processus décisionnel et la communication des justifications à toutes les parties prenantes, y compris aux sujets vaccinés, seront essentielles pour susciter une confiance durable.

## 55 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Il sera très important de faire le suivi de l'efficacité du vaccin chez les individus pour lesquels la deuxième dose est retardée ou non administrée pour diverses raisons (par exemple, non-respect du rendez-vous de vaccination de suivi) afin d'éclairer les recommandations futures et de garantir la prise de la deuxième dose le plus rapidement possible.
- Des recherches et des évaluations sont nécessaires pour l'option choisie.

Les options et les recommandations pourraient changer à mesure que de nouvelles données probantes (par exemple, sur l'efficacité et la durée de la protection dès la première dose du vaccin contre la COVID-19) seront disponibles et que la certitude et la quantité de l'approvisionnement en vaccins augmenteront.

## VI. PRIORITÉS EN MATIÈRE DE RECHERCHE

La COVID-19 et les vaccins connexes sont nouveaux; il existe donc de nombreux domaines dans lesquels des recherches s'imposent. Les recherches visant à répondre aux questions en suspens suivantes (non classées par ordre d'importance) en s'appuyant sur des données à court et à long terme, lorsqu'elles sont disponibles, sont encouragées :

### Nouvelles priorités de recherche

#### **Efficacité potentielle, efficacité réelle, immunogénicité et innocuité**

1. Quelles sont l'efficacité pour la population (contre l'infection/la transmission, l'hospitalisation et la mort) et la durée de protection à moyen et long terme d'une dose unique ou d'une série complète de chaque vaccin contre la COVID-19 approuvé au Canada?
2. Quelles sont l'utilité, l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 dans divers groupes de population (p. ex. les adultes d'âge avancé, les personnes atteintes d'affections à haut risque, y compris les personnes atteintes d'affections auto-immunes et les receveurs de greffes, et les individus socialement ou professionnellement vulnérables, les femmes enceintes ou qui allaitent, les enfants/adolescents, les personnes fragiles)?
3. Quelles sont l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité des vaccins contre la COVID-19 chez les personnes qui ont déjà été atteintes d'une infection par le SRAS-CoV-2 confirmée en laboratoire?
  - a. Y a-t-il une différence perceptible entre les personnes séronégatives et séropositives dans l'un des paramètres ci-dessus?
  - b. Une exposition antérieure au SRAS-CoV-2 a-t-elle une incidence sur l'utilité, l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité ou l'innocuité des vaccins contre la COVID-19?
  - c. Un vaccin à dose unique peut-il être aussi efficace et sûr chez les personnes atteintes antérieurement d'une forme avérée de COVID-19?
  - d. Y a-t-il des signaux de sécurité émergents associés à l'immunisation contre la COVID-19 que la compréhension actuelle du profil d'innocuité de vaccins similaires ne permet pas de prévoir?
  - e. La vaccination d'individus avec ou sans infection antérieure par le SRAS-CoV-2 risque-t-elle de provoquer une aggravation ou une modification de la maladie lors d'une infection ultérieure par le SRAS-CoV-2 ou d'autres coronavirus endémiques?
4. Quel est le corrélat de la protection contre le SRAS-CoV-2? En quoi les réponses immunitaires attribuables à une infection naturelle sont-elles similaires ou différentes de celles qui sont provoquées par les vaccins contre la COVID-19? L'infection naturelle par le SRAS-CoV-2 (symptomatique ou asymptomatique) est-elle associée à une protection contre une réinfection ou une forme grave de la maladie?
5. D'autres données probantes immunologiques sont nécessaires dans les domaines suivants afin d'éclairer les prévisions de l'efficacité :

## 57 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- a. Comment les réponses immunitaires évoluent-elles dans le temps? Quelle est la durabilité des réponses immunitaires contre le SRAS-CoV-2 à long terme? Quelle est l'incidence de la dose ou de l'intervalle de vaccination sur la durabilité?
  - b. Quelles sont les réponses immunitaires les plus importantes pour la protection contre l'infection (immunité adaptative ou innée), la maladie grave ou la transmissibilité? Quel est le rôle de l'immunité humorale par rapport à l'immunité cellulaire dans la prévention de l'échappement des variants viraux au système immunitaire?
  - c. Les anticorps de classe immunoglobuline (IgA/IgG/IgM) protègent-ils contre le SRAS-CoV-2, et quel est le corrélat de protection?
6. Quel niveau de couverture vaccinale contre la COVID-19 est nécessaire pour atteindre les différentes étapes de santé publique, notamment : une couverture permettant de réduire la charge du système de santé à un niveau gérable, l'obtention d'une immunité collective pour protéger les personnes non vaccinées et la suppression des contrôles liés aux mesures de santé publique? Quelles sont les caractéristiques du vaccin qui jouent le rôle le plus important concernant ces étapes (c'est-à-dire efficacité, durabilité, adoption)?
7. Quel est le niveau de fond des réponses canadiennes spécifiques aux vecteurs vaccinaux? (c'est-à-dire anti-adénovirus de chimpanzé)? Ces réponses sont-elles plus élevées dans certains groupes? Ces réponses vont-elles nuire à l'efficacité du vaccin chez ces groupes hautement séropositifs? Quelle est la durée de l'immunité anti-interférences des vecteurs après l'administration de vaccins à vecteurs viraux?
8. Comment les variants viraux influenceront-ils sur l'utilité, l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité d'un vaccin en ce qui concerne la mort, la maladie grave, la maladie symptomatique, la maladie asymptomatique, l'infectiosité et la transmission? Quel est l'effet de l'utilisation de vaccins de rappel contenant des antigènes hétérologues et quel est le moment optimal pour la vaccination de rappel?
9. Certains composants de vaccins contre la COVID-19 risquent-ils fortement de provoquer une réaction anaphylactique?
10. Quelle est l'incidence des ESSI rares et graves après l'administration des vaccins contre la COVID-19?
11. Les antécédents d'infection par un coronavirus endémique ont-ils un impact sur l'évolution de la maladie du SRAS-CoV-2? Existe-t-il une protection croisée ou une interférence des anticorps ou de l'exposition aux coronavirus saisonniers humains en cas d'exposition au SRAS-CoV-2 ou de vaccination contre le SRAS-CoV-2?
12. Y a-t-il des interactions négatives entre la vaccination contre la COVID-19 et d'autres médicaments? Quel est l'intervalle recommandé entre les vaccins contre la COVID-19 et les anticorps prophylactiques ou thérapeutiques anti-SRAS-CoV-2 ou le plasma de convalescents?
13. La vaccination a-t-elle une incidence sur la transmissibilité du SRAS-CoV-2 chez les personnes atteintes d'une infection asymptomatique?
14. Quel est le rôle de l'atténuation saisonnière du SRAS-CoV-2?
15. Quelle est l'incidence de la vaccination sur la variation de la transmission au niveau individuel (par exemple, les superpropagateurs)?

## 58 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

### Administration des vaccins

16. Les vaccins contre la COVID-19 sont-ils interchangeables pour compléter une vaccination régulière? Quelles sont l'utilité, l'efficacité l'immunogénicité et l'innocuité d'un calendrier de doses mixtes ou d'une série de doses de rappel mixtes?
17. Quels sont les intervalles minimum, maximum et optimal entre les doses d'un vaccin contre la COVID-19 comprenant un calendrier à deux doses qui continuent à assurer une protection contre la maladie?
18. D'autres vaccins (p. ex., le bacille de Calmette-Guérin) protègent-ils contre la COVID-19 par des effets non ciblés?
19. Les vaccins contre la COVID-19 peuvent-ils être administrés simultanément avec d'autres vaccins qui ne sont pas contre la COVID-19 (vaccins vivants ou inactivés)? Si la réponse est non, quel est l'intervalle minimum entre les deux administrations?
20. Les vaccins contre la COVID-19 peuvent-ils être administrés à des individus ayant reçu du plasma de convalescents ou des anticorps monoclonaux anti-SRAS-CoV-2? Si la réponse est oui, quel est l'intervalle minimum requis pour l'administration du vaccin après l'administration de plasma de convalescents ou d'anticorps monoclonaux?

### Priorités de recherche permanentes

#### Infection par la COVID-19 et maladie

1. Quel est le profil épidémiologique de la COVID-19 (p. ex., la période de transmissibilité, tous les groupes à risque)?
  - a. Quelle est la répartition de la maladie et le spectre de la maladie clinique pour la COVID-19, y compris la morbidité et le risque en fonction de l'âge, du sexe et d'autres variables démographiques associées à un risque accru?
  - b. Quelles sont les dynamiques de transmission de la COVID-19, y compris le degré de transmission asymptomatique, le rôle des enfants dans la transmission, la transmissibilité verticale, le début et la durée de l'excrétion virale et de la période de transmissibilité, les effets des conditions météorologiques changeantes et les tendances au fil du temps?
  - c. Quels sont les taux de co-infection par la COVID-19 avec d'autres agents pathogènes des voies respiratoires, et quels sont les effets sur la pathogénie et les résultats cliniques?
2. Les vaccins contre la COVID-19 peuvent-ils être utilisés pour protéger les contacts familiaux d'un cas? La vaccination contre la COVID-19 diminue-t-elle l'infectiosité et la maladie clinique chez les individus qui ont déjà contracté l'infection? La vaccination contre la COVID-19 est-elle efficace pour interrompre la transmission?

#### Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité

3. Quelle est l'acceptabilité (a) des vaccins contre la COVID-19 et (b) d'autres vaccins financés par des fonds publics au fil du temps et dans différents contextes épidémiologiques parmi

## 59 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

les principales populations, les populations marginalisées, les fournisseurs et les décideurs à l'échelle du pays?

- a. Quels facteurs influent sur l'acceptabilité de la vaccination contre la COVID-19 dans ces groupes?
  - b. Quels facteurs influent sur l'acceptabilité de la vaccination en général?
  - c. Comment l'acceptabilité des principales populations prioritaires à immuniser en premier par les vaccins contre la COVID-19 évoluera-t-elle dans différents contextes épidémiologiques dans tout le pays?
  - d. Quelles stratégies peuvent améliorer l'acceptabilité d'un vaccin contre la COVID-19 dans ces groupes?
4. Comment les décisions relatives à l'attribution des vaccins peuvent-elles être communiquées aux personnes et aux communautés afin de maintenir la confiance dans les autorités de santé publique?
  5. Quelles stratégies de vaccination contre la COVID-19 ou quelles stratégies de mise en œuvre peuvent réduire les iniquités en matière de santé dans les populations directement ciblées par la vaccination et dans les populations qui ne le sont pas?
  6. Un autre vaccin contre la COVID-19 peut-il être utilisé pour compléter une série primaire ou pour faire office de dose de rappel? Comment les voyageurs de retour au pays sont-ils pris en charge s'ils ont commencé, mais n'ont pas terminé une série de vaccins contre la COVID-19 à l'étranger?

### Qualité de vie liée à la santé et bien-être

7. Quels sont la qualité de vie liée à la santé ou le bien-être des patients atteints de la COVID-19 et des soignants au fil du temps (p. ex., services publics de santé, résultats déclarés par les patients, mesures des expériences déclarées par les patients)?
8. Quel est l'impact de la vaccination contre la COVID-19 sur la qualité de vie liée à la santé ou sur le bien-être des individus?

## VII. QUESTIONS LIÉES À LA SURVEILLANCE

La collecte de données, l'analyse, l'interprétation et la diffusion opportune continues et systématiques sont fondamentales pour planifier, mettre en œuvre, évaluer et prendre des décisions fondées sur des données probantes. Pour appuyer de tels efforts, le CCNI encourage l'amélioration de la surveillance dans les domaines suivants :

1. Épidémiologie
  - Améliorer les données sociales et socio-économiques recueillies et mises à disposition pour comprendre et traiter les iniquités en matière de santé liées à la COVID-19.
  - Procéder à un examen systématique du fardeau et de l'épidémiologie des éclosions de COVID-19 au Canada, en fonction du milieu et de la gravité, en déterminant les activités, les milieux et les populations à haut risque.

## 60 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

- Évaluer le succès des mesures d'intervention de santé publique visant à réduire au minimum ou à prévenir les éclosions de COVID-19, en particulier dans les communautés vulnérables ou à haut risque.
2. Travaux de laboratoire (p. ex., caractérisation des souches)
    - Renforcer la surveillance en laboratoire afin de lancer des alertes rapides en cas d'augmentation ou de diminution de l'activité par âge, sexe et présence de symptômes, et aider à interpréter les données relatives aux cas en fonction des modifications apportées aux algorithmes de dépistage.
    - Mener une surveillance génomique pour détecter la transmission internationale et interprovinciale et les souches/variants nouveaux dont la gravité, la transmissibilité ou la comparabilité des vaccins sont différentes.
    - Explorer d'autres trousse de détection délocalisée du SRAS-CoV-2 avec obtention immédiate des résultats.
  3. Vaccin (couverture, efficacité réelle, innocuité)
    - Surveiller de manière fiable les taux de couverture pour chaque vaccin contre la COVID-19 autorisé dans différentes populations principales, en veillant à obtenir des données sur l'achèvement des séries.
    - Veiller à ce que les mécanismes existants d'évaluation des ÉI soient positionnés de manière à générer des données pour chaque vaccin contre la COVID-19 autorisé.

## TABLEAUX

**Tableau 7. Force des recommandations du CCNI**

<b>Force de la recommandation du CCNI</b> <i>Fondée sur des facteurs qui ne se limitent pas à la force des données probantes</i> (p. ex., besoin en santé publique)	<b>FORTE</b>	<b>Discrétionnaire</b>
<b>Libellé</b>	« devrait/ne devrait pas être réalisée »	« peut/peut ne pas être réalisée »
<b>Justifications :</b>	Les avantages connus/attendus l'emportent sur les inconvénients connus/attendus (« devrait »); OU les inconvénients connus/attendus l'emportent sur les avantages connus/attendus (« ne devrait pas »).	Les avantages connus/attendus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/attendus OU les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients.
<b>Conséquence</b>	Une recommandation forte s'applique à la plupart des populations/personnes et devrait être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.	Une recommandation discrétionnaire peut être offerte ou non pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b><i>Abréviation</i></b>	<b><i>Terme</i></b>
AdCh	Adénovirus du chimpanzé
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCI	Comité canadien sur l'immunisation
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (États-Unis)
COVID-19	Maladie à coronavirus 2019
CSO	Classe par système et organe
DN	Dose normale
ÉEÉFA	Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité
ÉI	Évènement indésirable
ÉIG	Évènements indésirables graves
ESSI	Effet secondaire suivant l'immunisation
GCI	Guide canadien d'immunisation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
GTCNV	Groupe technique consultatif national sur la vaccination
IC	Intervalle de confiance
Ig	Immunoglobuline
IM	Intramusculaire
JCVI	Comité conjoint sur la vaccination et l'immunisation (Royaume-Uni)
MenACWY	Vaccin méningococcique quadrivalent
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase
R.-U.	Royaume-Uni
SAGE	Groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination (OMS)
SRAS-CoV-2	Coronavirus responsable du syndrome respiratoire aigu sévère 2
TCT	Test cutané à la tuberculine
TLIG	Test de libération de l'interféron gamma
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

## REMERCIEMENTS

**La présente déclaration a été préparée par** : SJ Ismail, K Young, MC Tunis, A Killikelly, R Stirling, O Baclic, J Zafack, M Salvadori, N Forbes, L Coward, C Jensen, R Krishnan, Y-E Chung, A Sinilaite, MW Yeung, S Deeks et C Quach au nom du Groupe de travail sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque du CCNI et a été approuvée par le CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes pour leur contribution : S Pierre, C Jensen, E Tice, K Farrah, A Sinilaite, MW Yeung, L Whitmore, J Shurgold, J Vachon, J Macri, J Mielczarek, V Ferrante, R Goddard, B Sader, B Warshawsky, M Patel, A House, E Wong et A Nam, ainsi que le Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique de l'ASPC.

### CCNI

**Membres** : C Quach (présidente), S Deeks (vice-présidente), J Bettinger, N Dayneka, P De Wals, E Dube, V Dubey, S Gantt, R Harrison, K Hildebrand, K Klein, J Papenburg, C Rotstein, B Sander, S Smith et S Wilson.

**Représentants de liaison** : LM Bucci (Association canadienne de santé publique), E Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A Cohn (Centers for Disease Control and Prevention, États-Unis), L Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), J Emili (Collège des médecins de famille du Canada), D Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), M Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D Moore (Société canadienne de pédiatrie), M Naus (Comité canadien sur l'immunisation) et A Pham-Huy (Association pour la microbiologie médicale et l'infectiologie Canada).

**Représentants d'office** : D Danoff (Direction des produits de santé commercialisés, Santé Canada), E Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), J Pennock (CIMRI, ASPC), R Pless (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, Santé Canada), G Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), V Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes) et T Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Services autochtones Canada).

### Groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque

**Membres** : C Quach (présidente), S Deeks (vice-présidente), Y-G Bui, K Dooling, R Harrison, K Hildebrand, M Miller, M Murti, J Papenburg, R Pless, S Ramanathan, N Stall et S Vaughan.

**Participants de l'ASPC** : N Abraham, P Doyon-Plourde, K Farrah, V Ferrante, N Forbes, SJ Ismail, C Jensen, A Killikelly, A Nam, M Patel, A Sinilaite, E Tice, MC Tunis, MW Yeung, K Young et L Zhao.

## RÉFÉRENCES

- 1 Ismail SJ, Langley JM, Harris TM, et al. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): Evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine*. 2010;28:A58-63 doi:10.1016/j.vaccine.2010.02.035.
- 2 Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, et al. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*. 2020;38:5861-76 doi:10.1016/j.vaccine.2020.05.051.
- 3 Ismail SJ, Tunis MC, Zhao L, et al. Navigating inequities: a roadmap out of the pandemic. *BMJ Glob Health*. 2021 Jan;6(1):e004087. doi: 10.1136/bmjgh-2020-004087.
- 4 Pfizer-BioNtech COVID-19 vaccine (BNT162, PF-07302048). Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee. Document d'information. 2020. Date de la réunion: 10 décembre 2020. Accès: <https://www.fda.gov/media/144246/download>
- 5 Institut national de santé publique du Québec (INSPQ). [Avis du Comité sur l'immunisation du Québec sur la stratégie de vaccination contre la COVID-19: report de la 2<sup>e</sup> dose en contexte de pénurie]. 2020 Décembre 31. Accès: <https://www.inspq.qc.ca/publications/3098-strategie-vaccination-2e-dose-covid>
- 6 Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384:403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389.
- 7 Tuite AR, Zhu L, Fisman DN, et al. Alternative dose allocation strategies to increase benefits from constrained COVID-19 vaccine supply. *Ann Intern Med*. 2021 Jan 5;M20-8137. doi:10.7326/M20-8137.
- 8 Zhao L, Ismail SJ, Tunis MC. Ranking the relative importance of immunization strategies for novel coronavirus disease 2019 (COVID-19): a rapid survey of stakeholders. *medRxiv*. 2020 doi:10.1101/2020.09.16.20196295.
- 9 Impact and Innovation Unit. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Canada). (2020, August 17; wave 7). Accès: <https://impact.canada.ca/en/challenges/cosmo-canada>.
- 10 Wingert A, Pillay J, Gates M, et al. Risk factors for severe outcomes of COVID-19: a rapid review. *medRxiv*. 2020. doi:10.1101/2020.08.27.201834344.
- 11 Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*. 2021;396:1979-93 doi:S0140-6736(20)32466-1.
- 12 Corrin T. Examen rapide périodique des connaissances, attitudes et comportements concernant le vaccin contre la COVID-19 - Mise à jour 1. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2020. [Non publié]

## 65 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

13 Surveillance instantanés COVID-19 (SICO Canada). (2020, décembre; Vague 10). Accès: <https://impact.canada.ca/fr/defis/sico-canada-fr>.

14 Unité de promotion de l'immunisation et des partenariats. Enquête sur les besoins en ressources et en formation pour le vaccin contre la COVID-19 à l'intention des prestataires de soins de santé. Ottawa (ON): Agence de la santé publique du Canada; 2020. [Non-publié].

15 Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE), World Health Organization. Interim recommendations for use of the Pfizer–BioNTech COVID-19 vaccine, BNT162b2, under Emergency Use Listing. 2021 janvier 8. Accès: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE\\_recommendation-BNT162b2-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-BNT162b2-2021.1)

16 Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). JCVI issues advice on the AstraZeneca COVID-19 vaccine. 2020 Décembre 30. Accès: <https://www.gov.uk/government/news/jcvi-issues-advice-on-the-astrazeneca-covid-19-vaccine>

17 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim clinical considerations for use of mRNA COVID-19 vaccines currently authorized in the United States. 2021 janvier 6. Accès : <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/info-by-product/clinical-considerations.html>

18 United States Food and Drug Administration (FDA). FDA statement on following the authorized dosing schedules for COVID-19 vaccines. 2021 janvier 4. Accès: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-following-authorized-dosing-schedules-covid-19-vaccines>

19 Comité consultatif national de l'immunisation. Orientations préliminaires sur les principales populations à immuniser en priorité contre la COVID-19. 2020 novembre. Accès: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-key-populations-early-covid-19-immunization.html>

20 N Comité consultatif national de l'immunisation. Orientations sur l'administration prioritaire des premières doses du vaccin contre la COVID-19. 2020 décembre. Accès: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/guidance-prioritization-initial-doses-covid-19-vaccines.html>

21 Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577.

22 United States Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: Guidance for industry. 2020 juin. Accès: <https://www.fda.gov/media/139638/download>

23 Moderna. A phase 3, randomized, stratified, observer-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged 18 years and older. 2020. Accès: <https://www.modernatx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>

24 Moderna. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. FDA Briefing Document. Moderna COVID-19 Vaccine. Accès: <https://www.fda.gov/media/144434/download> 2020.

25 Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397:99-111 doi:S0140-6736(20)32661-1.

26 Zhu FC, Guan XH, Li YH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020;396:479-88 doi:S0140-6736(20)31605-6.

## ANNEXE A : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 DE PFIZER-BIONTECH

L'étude C4591001 est l'essai pivot de Phases 1/2/3 pour le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech. Des données probantes sur l'immunogénicité sont disponibles pour les adultes de 18 à 55 ans et de 65 à 85 ans. Des données probantes sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin sont disponibles pour les adultes de 16 ans et plus. Les études n'ont pas inclus de participants provenant d'établissements de soins de longue durée. Les Phases 2/3 de l'essai ont porté sur environ 44 000 participants randomisés (1:1) qui ont reçu soit le vaccin, soit un placebo. Les données présentées ci-dessous sont destinées à une analyse provisoire. Par conséquent, la durée du suivi n'est pas uniforme, mais était inférieure à quatre mois après la deuxième dose (maximum de 14 semaines) pour tous les participants.

Des données probantes provenant des essais de Phases 2/3 en cours ont récemment été publiées, après avoir été examinées par le CCNI <sup>21</sup>.

### Efficacité

#### Complications graves liées à la COVID-19

Il n'existe pas de données sur l'efficacité concernant les hospitalisations et les décès en particulier, mais il existe des données sur l'efficacité contre les complications graves liées à la COVID-19, définies comme la maladie à coronavirus 2019 confirmée en laboratoire présentant l'une des caractéristiques supplémentaires suivantes : signes cliniques au repos indicateurs d'une maladie systémique grave; insuffisance respiratoire; signes de choc; dysfonctionnement rénal, hépatique ou neurologique aigu important; admission à l'unité de soins intensifs ou décès<sup>22</sup>.

Il peut y avoir un effet protecteur contre les complications graves liées à la COVID-19 lorsqu'un individu reçoit au moins une dose de vaccin (efficacité globale du vaccin de 88,9 %, IC à 95 % : de 20,1 % à 99,7 %), sur la base d'un cas répertorié dans le groupe recevant le vaccin (N = 21 669) et de neuf cas dans le groupe recevant le placebo (N = 21 686). L'efficacité du vaccin contre la COVID-19 grave a également été examinée après l'administration de la deuxième dose (à partir de 7 jours et 14 jours après la deuxième dose), mais le nombre d'événements signalés était insuffisant (une complication grave dans le groupe recevant le vaccin et trois dans le groupe recevant le placebo pour chaque complication) pour déterminer si le vaccin était efficace pour réduire les complications graves avec une précision quelconque (c.-à-d. que les estimations ponctuelles qui en découlaient étaient associées à de larges intervalles de confiance, incluant zéro).

#### COVID-19 symptomatique

L'efficacité estimée du vaccin au moins sept jours après la deuxième dose était de 94,6 % (IC à 95 % : de 89,9 % à 97,3 %), 9 cas symptomatiques de COVID-19 ayant été confirmés, selon la définition du protocole de l'essai <sup>21</sup> parmi les sujets qui ont reçu le vaccin (N = 19 965) par rapport à 169 cas parmi les sujets qui ont reçu le placebo (N = 20 172). L'efficacité du vaccin au moins 14 jours après la deuxième dose dans cette population était comparable (94,4 %, IC à 95 % : de 89,1 % à 97,3 %). Les résultats étaient similaires lorsqu'on a estimé l'efficacité expressément chez les individus sans évidence d'infection antérieure confirmée par le SRAS-CoV-2 à 95,0 % (IC à 95 % : de 90,3 % à 97,6 %), 8 cas ayant été confirmés parmi les sujets qui ont reçu le vaccin (N = 18 198) par rapport à 162 cas parmi les sujets qui ont reçu le placebo (N = 18 325).

Lorsque les participants à l'étude sans évidence d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 ont été stratifiés par âge, l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 à partir de sept jours après la deuxième dose se situait entre 93,7 % (>55 ans) et 95,6 % (de 16 à 55 ans). Chez les personnes de 65 ans et plus, le taux d'efficacité du vaccin s'est établi à 94,7 % (IC à 95 % : 66,7 à 99,9 %), tandis que l'efficacité observée du vaccin chez les participants de 75 ans et plus a été de 100 % comparativement au placebo, mais avec de grands intervalles de confiance [y compris zéro] attribuable au nombre insuffisant d'effets signalés (0 contre 5 cas; IC à 95 % : -13,1 à 100,0 %). L'efficacité estimée d'un vaccin contre la COVID-19 confirmée sept jours après la deuxième dose était supérieure à 91 % (entre 91,7 % et 100,0 %) dans tous les sous-groupes stratifiés par état « à risque » (p. ex., présence d'une ou plusieurs comorbidités). L'efficacité estimée du vaccin contre la COVID-19 confirmée dans les sept jours suivant la deuxième dose était supérieure à 89 % pour toutes les races (de 89,3 % à 100 %) et à 94 % pour toutes les ethnies incluses dans la sous-analyse (de 94,4 % à 95,4 %).

Après la première dose mais avant l'administration de la deuxième dose, 39 cas de COVID-19 ont été signalés dans le groupe du vaccin (n = 21 669), comparativement à 82 dans le groupe placebo (n = 21 686), pour une efficacité globale du vaccin estimée à 52,4 % (IC à 95 % : 29,5 à 68,4 %). Si on limite l'analyse aux cas identifiés seulement dans la période comprise entre le 15<sup>e</sup> jour après la première dose et avant la deuxième dose, l'efficacité estimée du vaccin passe à 92,3 % (IC à 95 % : 69 à 98 %).

<b>Tableau 8. Efficacité du vaccin de Pfizer-BioNTech contre la première apparition de la maladie à COVID-19 symptomatique après la première dose*</b>			
<b>Période d'intérêt</b>	<b>Événements dans le groupe du vaccin (N=21 669)</b>	<b>Événements dans le groupe placebo (N=21 686)</b>	<b>Estimation de l'efficacité du vaccin (intervalle de confiance à 95 %)</b>
Après la première dose et avant la deuxième	39	82	52,4 % (29,5 à 68,4 %)
Plus de 14 jours après la première dose et avant la deuxième <sup>†</sup>	2	27	92,3 % (69 à 98 %)

<sup>a</sup>Dans la population d'efficacité totale disponible, composée de participants à l'étude randomisée qui ont reçu au moins une dose de l'étude d'intervention (vaccin ou placebo).

<sup>b</sup>Comité sur l'immunisation du Québec. Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : report de la 2<sup>e</sup> dose en contexte de pénurie. Institut national de Santé publique du Québec, 18 décembre 2020 ([https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3098\\_vaccination\\_covid19\\_2e\\_dose\\_contexte\\_penurie.pdf](https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3098_vaccination_covid19_2e_dose_contexte_penurie.pdf))

Aucune analyse n'étudiait expressément l'efficacité chez les individus avec évidence d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2.

### **Infection asymptomatique et transmission**

Il n'existe pas de données sur l'efficacité pour ces résultats à l'heure actuelle.

### **Immunogénicité**

#### **Réponses immunitaires humorales**

Les anticorps de liaison et de neutralisation du SRAS-CoV-2 induits par ce vaccin ont tous deux présenté des tendances similaires dans les deux groupes d'âge étudiés (N = 195). Des réponses

immunitaires maximales ont été observées au 28<sup>e</sup> jour, soit sept jours après la deuxième dose. Des anticorps de liaison et de neutralisation ont été induits par une dose de vaccin et stimulés par la seconde dose de vaccin. La réponse immunitaire déclenchée par la première dose représentait de 10 % à 20 % de la réponse immunitaire maximale. Jusqu'au 35<sup>e</sup> jour, les adultes plus âgés (de 65-85 ans) avaient une réponse immunitaire plus faible que les adultes moins âgés (de 18-55 ans). Après le pic du 28<sup>e</sup> jour, les réponses immunitaires ont diminué jusqu'au point d'évaluation final du 52<sup>e</sup> jour, soit 30 jours après la deuxième dose chez les adultes moins âgés, alors qu'aucune diminution n'a été observée chez les adultes plus âgés. À tous les moments et dans tous les groupes d'âge, les réponses immunitaires étaient plus élevées que chez les individus qui ont reçu le placebo.

### Réponses immunitaires cellulaires

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ spécifiques au SRAS-CoV-2 ont été induits par le vaccin, comme le montre l'augmentation du pourcentage de ces cellules dans la population du 1<sup>er</sup> jour au 28<sup>e</sup> jour. Des augmentations ont été observées tant chez les adultes moins âgés (18-55 ans) que chez les adultes plus âgés (de 65-85 ans). La caractérisation de ces cellules indique une réponse immunitaire cellulaire biaisée de type Th-1. Les points intermédiaires n'ont pas été décrits.

### Innocuité des vaccins et effets secondaires suivant l'immunisation

Les données probantes sur l'innocuité sont basées sur des analyses provisoires de 37 586 participants dont le suivi médian était de deux mois (plage : <2 semaines à <14 semaines) après la deuxième dose. Environ 19 000 participants ont fait l'objet d'au moins deux mois de suivi, dont environ 9 500 ont reçu le vaccin. Les participantes qui ont reçu par inadvertance le vaccin (n = 12) ou le placebo (n = 11) pendant leur grossesse font l'objet d'un suivi.

### Réactions locales

Chez les participants ayant reçu le vaccin, la fréquence des réactions locales était similaire après la première dose et après la deuxième dose. La douleur au site d'injection était très courante (de 66,1 % à 83,1 %, selon l'âge et selon que l'on administrait la première ou la deuxième dose). La plupart des réactions locales chez les participants ayant reçu le vaccin étaient d'intensité légère ou modérée; des réactions graves ont été déclarées par ≤0,6 % des participants. Aucune réaction locale de Stade 4 n'a été déclarée. Dans les deux groupes d'âge, l'apparition médiane des réactions locales après l'une ou l'autre des doses était de zéro à deux jours après la vaccination, et leur durée médiane était d'un à deux jours.

### Réactions systémiques

Les événements systémiques ont été plus fréquents et plus graves chez les participants qui ont reçu le vaccin par rapport à ceux qui ont reçu le placebo, et dans le groupe d'âge plus jeune (16-55 ans) par rapport au groupe d'âge plus âgé (≥56 ans), la fréquence et la gravité augmentant avec le nombre de doses (la deuxième dose c. la première dose). La fatigue (de 34,1 % à 59,4 %), les maux de tête (de 25,2 % à 51,7 %) et les douleurs musculaires (de 13,9 % à 37,3 %) étaient très courants dans tous les groupes d'âge, respectivement après la première et la deuxième dose. La fièvre était courante après la première dose (3,7 % des individus de 16 à 55 ans; 1,4 % des individus > 55 ans), mais était très courante après la deuxième dose (15,8 % des individus de 16 à 55 ans; 10,9 % des individus > 55 ans). Les douleurs articulaires étaient très courantes ou courantes dans tous les groupes d'âge (de 11,0 % à 21,9 % des individus de 16 à 55 ans; de 8,6 % à 18,9 % des individus > 55 ans). La diarrhée a été très fréquente ou fréquente dans les deux groupes d'âge (10,0 à 11,0 % chez les 16 à 55 ans; 8,0 % chez les 55 ans et plus), mais les taux ont été comparables à ceux observés dans le groupe placebo et n'ont pas semblé varier entre la dose 1 et la dose 2.

## 70 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Dans tous les groupes d'âge, le jour médian d'apparition de la plupart des événements systémiques après l'une ou l'autre dose de vaccin était d'un à deux jours après la vaccination, avec une durée médiane d'un jour. La majorité des événements systémiques étaient de gravité légère ou modérée.

Dans l'ensemble, la fréquence de tout événement grave systémique après la première dose était de  $\leq 0,9\%$ . Après la deuxième dose, les événements graves systémiques ont affiché des fréquences de  $<2\%$ , à l'exception de la fatigue (3,8 %) et des maux de tête (2,0 %). La proportion de participants qui ont fait une forte fièvre ( $> 38,9\text{ }^{\circ}\text{C}$  à  $40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a augmenté entre la première dose (0,2 %) et la deuxième dose (0,8 %). Une fièvre de Stade 4 ( $>40,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) a été signalée chez deux participants dans le groupe recevant le vaccin et chez deux participants dans le groupe recevant le placebo.

### Événements indésirables graves

Au total, respectivement 1,1 % et 0,1 % des participants du groupe ayant reçu le vaccin ont ressenti au moins un ÉIG et un ÉI mettant la vie en danger, par rapport à 0,7 % et à 0,1 % des participants du groupe ayant reçu le placebo. Aucune différence cliniquement significative dans les ÉI par catégorie n'a été observée selon l'âge, le sexe ou la race/l'ethnicité.

Les proportions de participants ayant déclaré au moins un ÉIG étaient similaires dans le groupe ayant reçu le vaccin (0,5 %) et dans le groupe ayant reçu le placebo (0,4 %). Trois des ÉIG dans le groupe ayant reçu le vaccin et aucun dans le groupe ayant reçu le placebo ont été évalués par le chercheur comme étant liés à l'intervention de l'étude : 1 ÉIG de blessure à l'épaule liée à l'administration du vaccin, 1 ÉIG d'arythmie ventriculaire et 1 ÉIG de lymphadénopathie. Aucune différence cliniquement significative dans les ÉIG n'a été observée selon l'âge, le sexe ou la race/l'ethnicité. Après l'une ou l'autre des doses de vaccin, aucun participant n'a déclaré de réaction allergique immédiate au vaccin.

### Autres événements indésirables graves

#### Lymphadénopathie

La lymphadénopathie n'était pas un ÉI sollicité sur demande. Parmi les participants (n = 37 586) qui ont été suivis pendant une période de  $<2$  semaines à  $<14$  semaines après la deuxième dose, des ÉI de lymphadénopathie ont été signalés chez 0,3 % (n = 64) des participants (0,5 % [n = 54] dans le groupe d'âge le plus jeune et 0,1 % [n = 10] dans le groupe d'âge le plus âgé) du groupe ayant reçu le vaccin et chez 6 participants (0,0 %) du groupe ayant reçu le placebo. Parmi les ÉI de lymphadénopathie dans le groupe ayant reçu le vaccin, la majorité (47 sur 64) ont été jugés par le chercheur comme étant liés au vaccin. La plupart des cas de lymphadénopathie ont été déclarés dans les deux à quatre jours suivant la vaccination. La durée moyenne de ces événements était d'environ 10 jours, 11 événements étant persistants à la date d'analyse des données.

#### Appendicite

Parmi les participants qui ont été suivis de  $<2$  semaines à  $<14$  semaines après la deuxième dose, on comptait un total de 12 participants atteints d'appendicite, dont 8 dans le groupe ayant reçu le vaccin. Six de ces huit cas sont survenus chez des adultes plus jeunes et deux chez des adultes plus âgés. Aucun des cas n'a été évalué comme étant lié au vaccin par les chercheurs. Le taux dans les deux groupes d'âge n'a pas été estimé plus élevé que prévu par rapport aux taux d'incidence de référence.

#### Décès

Six décès ont été signalés en date du 14 novembre 2020, date limite pour la réception des données aux fins de l'analyse intérimaire. Y sont compris deux participants du groupe du vaccin et quatre du groupe placebo. Aucun des décès du groupe de vaccin n'a été évalué comme étant lié au vaccin contre la COVID-19.

## ANNEXE B : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 DE MODERNA

Des essais pivots de Phases 1, 2 et 3 sont en cours pour le vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Des données sur l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité sont disponibles pour les adultes  $\geq 18$  ans. Les études n'ont pas inclus de participants provenant d'établissements de soins de longue durée. La Phase 3 de l'essai a porté sur 30 413 participants randomisés (1:1) qui ont reçu soit le vaccin (2 doses de 100 mcg), soit un placebo. Les données présentées ci-dessous sont destinées à une analyse provisoire. Par conséquent, la durée du suivi n'est pas uniforme, mais était une durée médiane de deux mois après la deuxième dose (maximum de 14 semaines) pour tous les participants.

### Efficacité

#### Complications graves dues à la COVID-19

Il n'existe pas de données sur l'efficacité concernant les hospitalisations et les décès en particulier, mais il existe des données sur l'efficacité contre les complications graves liées à la COVID-19, au sens donné à ce terme dans le protocole d'essai<sup>23</sup>.

L'efficacité du vaccin contre la COVID-19 de Moderna pour protéger contre les cas graves de COVID-19 survenant au moins 14 jours après la deuxième injection a été constatée chez 28 207 participants à l'étude (14 073 participants dans le groupe placebo et 14 134 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna). Il y a eu 30 cas graves confirmés de COVID-19 dans le groupe placebo contre 0 cas chez les participants ayant reçu le vaccin ARNm-1273, pour une efficacité vaccinale estimée à 100,0 % (IC à 95 % : non évaluable à 100,0 %).

#### COVID-19 symptomatique

Le principal résultat de l'efficacité de l'étude a porté sur l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 de Moderna pour protéger contre la COVID-19 confirmée à partir de 14 jours après la deuxième dose chez les participants à l'étude âgés de 18 ans et plus sans preuve préalable d'infection par le SRAS-CoV-2 au départ. Cette analyse a porté sur 28 207 participants à l'étude (14 073 participants dans le groupe placebo et 14 134 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna), avec une durée médiane de suivi après avoir reçu la deuxième injection de 63 jours. Il y a eu 185 cas confirmés de COVID-19<sup>23</sup> survenant au moins 14 jours après la deuxième injection chez les participants ayant reçu le placebo, contre 11 cas chez les participants ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna, pour une efficacité vaccinale estimée à 94,1 % (IC à 95 % : de 89,3 à 96,8 %).

Une analyse de sous-groupe du principal résultat intermédiaire de l'efficacité a été réalisée dans trois groupes d'âge : de 18 à < 65 ans (10,521 participants dans le groupe placebo et 10,551 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna),  $\geq 65$  ans (3 552 participants dans le groupe placebo et 3,583 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna), et un autre sous-groupe de participants à l'étude  $\geq 75$  ans (688 participants dans le groupe placebo et 630 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna).

Chez les participants à l'étude âgés de 18 à < 65 ans, il y a eu 156 cas confirmés de COVID-19 survenus au moins 14 jours après la deuxième injection chez les participants ayant reçu le placebo, contre 7 cas chez les participants ayant reçu le vaccin ARNm-1273, pour une efficacité vaccinale

## 72 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

estimée de 95,6 % (IC à 95 % : de 90,6 à 97,9 %). Le taux d'incidence correspondant pour 1 000 personnes-années (durée totale du risque dans chaque groupe de traitement) était de 64,63 dans le groupe placebo et de 2,88 dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Chez les participants à l'étude  $\geq 65$  ans, il y a eu 29 cas confirmés de COVID-19 chez les participants ayant reçu le placebo contre 4 cas chez les participants ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna, ce qui correspond à une estimation ponctuelle un peu plus faible de l'efficacité du vaccin, soit 86,4 % (IC à 95 % : de 61,4 à 95,2 %). Le taux d'incidence correspondant pour 1 000 personnes-années était de 33,73 dans le groupe placebo et de 4,60 dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Dans le sous-groupe de participants à l'étude  $\geq 75$  ans, il y a eu 7 cas confirmés de COVID-19 parmi les participants ayant reçu le placebo contre 0 cas parmi les participants ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna, pour une efficacité correspondante du vaccin de 100,0 % (IC à 95 % : non évaluable à 100,0 %), mais cela doit être interprété avec prudence, car peu d'évènements ont été relevés dans ce groupe d'âge.

L'efficacité du vaccin contre la COVID-19 de Moderna pour protéger contre les cas confirmés de COVID-19 survenant au moins 14 jours après la deuxième injection a également été évaluée chez les participants les plus exposés au risque de complications graves liées à la COVID-19. Chez les participants à l'étude âgés de 18 à  $< 65$  ans et à risque de complications graves liées à la COVID-19 (2 118 participants dans le groupe placebo et 2 155 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna), il y avait 35 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe placebo, contre 2 cas parmi les participants ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna, pour une efficacité vaccinale estimée à 94,4 % (IC à 95 % : de 76,9 à 98,7 %). Chez les participants à l'étude âgés de 18 à  $< 65$  ans, mais sans risque de complications graves liées à la COVID-19 (8 403 participants dans le groupe placebo et 8 396 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna), l'efficacité du vaccin estimée était de 95,9 % (IC à 95 % : de 90,0 à 98,3 %) sur la base de 121 cas confirmés de COVID-19 dans le groupe placebo et de 5 cas parmi les participants ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna. Les estimations de l'efficacité du vaccin ont également été calculées pour certaines pathologies comorbides individuelles; toutefois, au 7 novembre 2020, le nombre d'évènements relevés dans ces sous-groupes ( $n = 0$  à 11) était trop faible pour permettre une analyse significative.

Une analyse secondaire de l'efficacité du vaccin pour protéger contre la première apparition de COVID-19 confirmée commençant 14 jours après la deuxième dose, indépendamment d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2, telle que déterminée par le titre sérologique, a porté sur l'ensemble de l'analyse (participants à l'étude assignés au hasard ayant reçu au moins une injection). Il y avait 30 351 participants à l'étude âgés de 18 ans ou plus (15 170 participants dans le groupe placebo et 15 181 participants dans le groupe du vaccin contre la COVID-19 de Moderna). Il y a eu 187 cas confirmés de COVID-19 chez les personnes ayant reçu le placebo, contre 12 cas chez les personnes ayant reçu le vaccin contre la COVID-19 de Moderna, pour une efficacité vaccinale estimée à 93,6 % (IC à 95 % : de 88,6 à 96,5 %). Cependant, une petite proportion des participants à l'étude ( $n = 679/29\ 148$ ; 2,3 %) avaient un état sérologique positif pour le SRAS-CoV-2 au départ.

Chez les participants qui n'avaient reçu qu'une dose du vaccin au moment de l'analyse des données (groupe placebo :  $n = 1\ 079$ ; groupe du vaccin :  $n = 996$ ), l'efficacité du vaccin se chiffrait à 80,2 % (IC à 95 % : 55,2 à 92,5 %). Lorsqu'on limite l'analyse aux 14 jours et plus suivant l'administration de la première dose, le taux d'efficacité augmente à 92,1 % (IC à 95 % : 68,8 à 99,1 %). Toutefois, les données sur l'efficacité d'une seule dose, plus de 28 jours après la vaccination, sont limitées.

<b>Tableau 9. Efficacité du vaccin de Moderna contre la première apparition de la maladie à COVID-19 symptomatique après la première dose*</b>			
<b>Période d'intérêt</b>	<b>Événements dans le groupe du vaccin (N=996)</b>	<b>Événements dans le groupe placebo (N=1 079)</b>	<b>Estimation de l'efficacité du vaccin (intervalle de confiance à 95 %)</b>
Après la première dose	7	39	80,2 % (55,2 à 92,5 %)
Plus de 14 jours après la première dose	2	28	92,1 % (68,8 à 99,1 %)

\*Dans la population en intention de traiter modifiée, composée de participants à l'étude randomisée qui n'avaient reçu qu'une seule dose de l'intervention qui leur avait été attribuée (vaccin ou placebo) au moment de l'analyse.

### **Infection asymptomatique et transmission**

Des écouvillonnages du nasopharynx pour le virus SRAS-CoV-2 ont été collectés chez tous les participants à des intervalles déterminés avant la première dose et avant la deuxième dose. Quatorze participants du groupe vacciné qui étaient séronégatifs avant l'administration de la première dose présentaient une infection asymptomatique au second point temporel, comparativement à 38 participants dans le groupe placebo. Il n'existe aucune donnée officielle en matière d'efficacité; toutefois, l'évaluation à cet égard est en cours.

## **Immunogénicité**

### **Réponses immunitaires humorales**

Les anticorps qui se lient à la protéine de spicule ont été induits chez les participants ayant reçu le vaccin au jour 15 (15 jours après la première dose) et ils atteignent leur niveau maximal au jour 43 (15 jours après la deuxième dose). Les réponses anticorps de liaison maximales se rapprochent des niveaux des échantillons de sérums en phase de convalescence ayant la plus grande affinité. Les anticorps de liaison ont atteint des niveaux élevés au jour 36 (7 jours après la deuxième dose) et ont persisté quoique diminué jusqu'au jour 119 (90 jours après la deuxième dose), dernier jour pour lequel des données sont disponibles.

Les anticorps de liaison induits par une dose du vaccin (c'est-à-dire au jour 29) représentaient de 10 à 20 % des réponses élevées observées le jour 36. On ignore comment les réponses anticorps de liaison changent avec le temps. Les réponses anticorps de liaison jusqu'au jour 36 semblent être à peu près équivalentes d'un groupe d'âge à l'autre. Les données pourraient indiquer une durabilité des anticorps de liaison en fonction de l'âge. Les réponses anticorps pour les groupes d'âge de 70 ans et moins ont diminué plus lentement que celles pour les groupes d'âge supérieurs à 70 ans.

Les anticorps neutralisants n'ont été induits au niveau des sérums en phase de convalescence qu'au 36<sup>e</sup> jour, soit sept jours après la deuxième dose pour tous les groupes d'âge. Les réponses anticorps neutralisants jusqu'au jour 36 semblent être à peu près équivalentes d'un groupe d'âge à l'autre. Les réponses anticorps neutralisants au jour 119 représentent une plus grande proportion du maximum au jour 43, par rapport aux réponses des anticorps de liaison. Cela peut indiquer une durabilité accrue des réponses anticorps neutralisants par rapport aux réponses anticorps de liaison. Ces données sur les anticorps neutralisants peuvent également indiquer une durabilité des anticorps neutralisants en fonction de l'âge, car les réponses anticorps au jour 119 de chaque cohorte étaient inversement proportionnelles à l'âge de la cohorte.

### Réponses immunitaires à médiation cellulaire

Les lymphocytes T CD4+ et CD8+ propres au SRAS-CoV-2 ont été induits par le vaccin. L'induction maximale des lymphocytes T CD4+ et CD8+ a été observée au jour 43, 14 jours après la dose 2. Le pourcentage de lymphocytes T CD8+ était plus faible pour tous les groupes d'âge que celui des lymphocytes T CD4+. En comparant le pourcentage de cellules qui expriment Th-1 (IFN gamma, IL-2, TNF) par rapport à Th-2 (IL-4 et IL-13), il a été démontré que ce vaccin induit principalement une réponse immunitaire à médiation cellulaire de type Th1.

### Innocuité du vaccin et effets secondaires suivant l'immunisation

Les données d'innocuité sont basées sur des analyses intermédiaires de 30 351 participants avec une durée de suivi médiane de 63 jours après la dose 2 (92 jours après la dose 1).

23 276 participants ont fait l'objet d'au moins un mois de suivi après la dose 2 (12 021 personnes ont reçu le vaccin) et 7 667 personnes ont fait l'objet d'au moins 2 mois de suivi après la dose 2 (3 894 personnes ont reçu le vaccin)<sup>24</sup>. Les participantes qui ont reçu par inadvertance le vaccin (n = 6) ou le placebo (n = 7) pendant leur grossesse font l'objet d'un suivi.

### Réactions locales sollicitées

Chez les participants ayant reçu le vaccin, la fréquence des réactions locales a augmenté entre la dose 1 et la dose 2. La douleur au site d'injection était très courante (83,7 % des participants ayant reçu le vaccin après la dose 1 et 88,2 % des participants ayant reçu le vaccin après la dose 2). Les rougeurs étaient courantes (2,8 à 8,6 %) et le gonflement était courant à très courant (6,1 à 12,2 %). Des réactions de Stade 3 (graves) ont été signalées respectivement par 3,5 % et 7,0 % des participants ayant reçu le vaccin après la dose 1 et la dose 2<sup>24</sup>. Aucune réaction locale de Stade 4 n'a été déclarée. La majorité des réactions locales après l'une ou l'autre dose sont survenues dans les 1 à 2 jours suivant la vaccination et ont eu une durée médiane de 1 à 3 jours.

Un gonflement axillaire localisé et une sensibilité constituaient des effets sollicités sur demande et sont apparus chez moins de 5 % des participants ayant reçu le placebo après une dose quelconque, et chez 10,2 % et 14,2 % des participants ayant reçu le vaccin après, respectivement, la dose 1 et la dose 2. Parmi les participants ayant reçu le vaccin, l'incidence du gonflement axillaire et de la sensibilité graves (Stade 3) a augmenté entre la dose 1 et la dose 2 (de 0,3 à 0,5 %), tandis que dans le groupe placebo, elle a diminué entre la dose 1 et la dose 2 (de 0,2 à 0,1 %)<sup>24</sup>.

**Réactions systémiques sollicitées**

Les événements systémiques étaient généralement plus fréquents et plus graves chez les personnes ayant reçu le vaccin que chez celles ayant reçu le placebo, la fréquence et la gravité augmentant avec le nombre de doses (dose 1 par rapport à la dose 2). Chez les participants ayant reçu le vaccin, la fatigue (de 37,2 à 65,3 %), les maux de tête (de 32,6 à 58,6 %), les douleurs musculaires (de 22,7 à 58,0 %) et l'arthralgie (de 16,6 à 42,8 %) étaient très courants dans tous les groupes d'âge et, respectivement, après la dose 1 et la dose 2. Les frissons et les nausées/vomissements étaient très fréquents ou fréquents (respectivement de 8,3 à 44,2 % et de 8,3 à 19,0 %). La fièvre était peu courante après la première dose (0,8 %), mais très courante après la deuxième dose (15,5 %).

Des réactions de Stade 3 ont été signalées respectivement par 2,9 % et 15,7 % des participants ayant reçu le vaccin après la dose 1 et la dose 2<sup>24</sup>. Après la dose 2, la fièvre de Stade 3 (1,3 %), les maux de tête (4,3 %), la fatigue (9,4 %), la myalgie (8,7 %), l'arthralgie (5,1 %) et les frissons (1,3 %) étaient courants. Parmi les participants ayant reçu le placebo, seuls 2,7 % ont déclaré des ÉI de Stade 3 après l'une ou l'autre dose.

L'incidence des événements de Stade 4 était < 0,1 % après les deux doses chez les participants ayant reçu le vaccin (de 6 à 12 événements) et le placebo (de 2 à 4 événements). Une fièvre de Stade 4 (> 40,0 °C) a été signalée chez 4 participants ayant reçu le placebo et 4 participants ayant reçu le vaccin après la dose 1, et 2 participants ayant reçu le placebo et 12 participants ayant reçu le vaccin après la dose 2. La majorité des réactions systémiques après l'une ou l'autre dose sont survenues dans les 1 à 2 jours suivant la vaccination et ont eu une durée médiane de 1 à 2 jours.

**Événements indésirables graves ou sévères non sollicités**

Au cours des 28 premiers jours suivant l'administration de chaque dose, 1,5 % et 0,5 % des participants du groupe du vaccin (dose 1 et dose 2, respectivement) ont signalé des ÉIG et sévères non sollicités, contre 1,3 % et 0,6 % des participants du groupe placebo. Il n'y avait pas eu d'effet apparent de l'âge sur l'incidence relative des ÉIG dans le groupe du vaccin ou le groupe placebo.

Trois des ÉIG chez les participants ayant reçu le vaccin ont été évalués par les chercheurs comme étant liés à l'intervention de l'étude : deux cas de gonflement facial et un cas de nausées et de vomissements accompagnés de maux de tête et de fièvre.

Les chercheurs de l'étude ont considéré que quatre autres cas d'ÉIG chez les participants vaccinés et cinq autres chez les participants ayant reçu un placebo étaient liés à l'intervention de l'étude<sup>24</sup>. Parmi les ÉIG considérés comme liés au vaccin Moderna, deux cas de maladies auto-immunes ont été signalés : une polyarthrite rhumatoïde chez un participant souffrant d'hypothyroïdie, non résolue au moment du rapport, et un dysfonctionnement autonome chez un participant souffrant d'hypothyroïdie, également non résolu au moment du rapport. Dans le groupe placebo, un participant (souffrant de douleurs dorsales chroniques) a développé une pseudo-polyarthrite rhizomélique, en voie de résorption.

Aucune différence cliniquement significative dans les ÉIG n'a été observée selon l'âge. Le sexe et la race/l'ethnicité n'ont pas été évalués. Après l'une ou l'autre des doses de vaccin, aucun participant de l'étude de Phase 3 n'a déclaré de réaction allergique immédiate au vaccin.

### **Autres évènements indésirables graves**

#### Décès

Au total, treize décès ont été signalés, six dans le groupe du vaccin et sept dans le groupe placebo. Aucun de ces décès n'a été évalué comme étant lié à une quelconque intervention de l'étude ou à la COVID-19.

## ANNEXE C : RÉSUMÉ DES DONNÉES PROBANTES CONCERNANT LE VACCIN CONTRE LA COVID-19 D'ASTRAZENECA

Les résultats de quatre essais cliniques (deux Phases 1/2, une Phase 2/3 et une Phase 3) étaient disponibles au moment de l'autorisation du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca. Les résultats d'un essai de Phase 3 en cours aux États-Unis ne sont pas disponibles au moment de la rédaction du présent document. Des données sur l'efficacité potentielle, l'immunogénicité et l'innocuité sont disponibles pour les adultes de 18 ans et plus. L'essai de Phase 2/3 (COV002) et l'essai de Phase 3 (COV003) ont permis d'évaluer l'efficacité potentielle, l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin. L'essai de la Phase 2/3 était basé au Royaume-Uni (R.-U.), tandis que l'essai de la Phase 3 était basé au Brésil. Ces deux études ont subi une série de modifications de protocole et de défis logistiques pendant la conduite des essais, ce qui a entraîné des changements importants dans la méthodologie des essais. Il y a eu des changements d'un schéma vaccinal à dose unique à un schéma à deux doses, le lancement d'un schéma vaccinal à faible dose/dose standard (LD/SD) [COV002 uniquement] et à dose standard/dose standard (SD/SD), et le recrutement de participants à l'étude progressivement plus âgés (56 à 69 ans, puis 70 ans et plus), après l'accent initial mis sur les adultes de 18 à 55 ans. Dans le schéma de vaccination SD/SD, les participants à l'étude ont été randomisés (1:1) pour recevoir soit le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca, AZD1222 (5 x 10<sup>10</sup> particules virales par dose de 0,5 ml), soit une injection témoin. Les participants randomisés dans le groupe de contrôle ont reçu deux doses de vaccin méningococcique quadrivalent (MenACWY) [COV002], ou le vaccin MenACWY pour la dose 1 et un placebo pour la dose 2 (COV003).

Il y a eu des différences significatives dans les caractéristiques de base des participants aux essais de la Phase 2/3 et de la Phase 3. En outre, les essais cliniques ont donné la priorité au recrutement de professionnels de la santé et d'autres adultes présentant un fort potentiel d'exposition au SRAS-CoV-2, notamment les travailleurs des services de santé et des services sociaux.

Les preuves probantes provenant des essais sur le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca ont été publiées<sup>(22)</sup>

### Efficacité potentielle

Les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca (AZD1222) proviennent des essais de Phase 2/3 et de Phase 3. À la date limite de réception des données, le 4 novembre 2020, la population de l'analyse primaire des résultats (participants à l'étude ayant reçu les vaccins selon le schéma vaccinal LD/SD ou SD/SD) comptait 11 636 participants séronégatifs au départ (5 807 ayant reçu le vaccin et 5 829 témoins). De cette population, 8 895 participants (4 440 ayant reçu le vaccin et 4 455 témoins) ont reçu les vaccins selon le schéma vaccinal SD/SD. À la date limite de réception des données, le 7 décembre 2020, 12 158 participants à l'étude (6 085 personnes ayant reçu le vaccin et 6 073 témoins) avaient reçu le schéma vaccinal SD/SD. Sauf indication contraire, toutes les données présentées dans ce résumé sont fondées sur le schéma vaccinal SD/SD et sur une date limite de réception des données du 7 décembre 2020.

### COVID-19 symptomatique

Le principal résultat d'efficacité potentielle évalué dans les deux essais était la prévention de la première apparition de COVID-19 confirmée 15 jours ou plus après la deuxième dose. Il reposait sur des évaluations des cas par un Comité d'adjudication, sans tenir compte de l'affectation du groupe

## 78 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

de participants, et analysé dans la population du schéma combiné LD/SD et SD/SD. L'évaluation dans le sous-groupe qui n'a reçu que le SD/SD était une analyse secondaire prédéfinie dans l'essai clinique. La COVID-19 symptomatique a été définie comme ayant au moins un des symptômes suivants (fièvre objective de 37,8 °C ou plus, toux, essoufflement et anosmie ou agueusie) ET un écouvillon positif pour le SRAS-CoV-2 par RT-PCR ET confirmé par un Comité d'adjudication.

Selon les données du 7 décembre 2020, 12 158 participants âgés de 18 ans ou plus, sans preuve préalable d'infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion (6 085 personnes vaccinées et 6 073 témoins), ont été inclus dans l'analyse du schéma SD/SD. L'efficacité potentielle estimée du vaccin contre les cas confirmés de COVID-19 survenant 15 jours ou plus après la deuxième dose chez les participants à l'étude ayant reçu le schéma vaccinal SD/SD était de 62,5 % (IC à 95 % : 50,7 à 71,4 %), sur la base de l'identification de 71/6 085 (1,2 %) cas chez les personnes vaccinées et de 186/6 073 (3,1 %) cas chez les témoins. L'efficacité potentielle estimée du vaccin selon l'âge était de 63,1 % (51,1 à 72,1 %) chez les participants à l'étude âgés de 18 à 64 ans et de 50,7 % (-65,8 à 85,4 %) chez les participants âgés de 65 ans ou plus. Une analyse du sous-groupe ponctuelle effectuée dans le but d'examiner l'effet confondant potentiel de l'âge et de l'intervalle entre les doses du vaccin sur les estimations de l'efficacité vaccinale pendant l'essai clinique COV002 (R.-U.) a généré une estimation sur l'efficacité vaccinale chez les participants à l'étude âgés de 18 à 55 ans qui ont reçu les deux doses du schéma SD/SD. Selon les données provisoires à la date limite du 4 novembre 2020, l'analyse du sous-groupe a trouvé une efficacité vaccinale de 59,3 % (95 % CI : 25,1 à 77,9 %) dans ce groupe d'âge. Cette analyse a porté sur les participants à l'étude, quel que soit l'intervalle entre les doses.

### COVID-19 symptomatique par intervalle

Au 7 décembre 2020, la majorité des participants aux essais cliniques COV002 (R.-U.) et COV003 (Brésil) avaient reçu les deux doses du schéma SD/SD dans un intervalle de 4 à 8 semaines (R.-U. : 45,6 %, Brésil : 87,2 %) ou de 9 à 12 semaines (R.-U. : 34,4 %, Brésil : 10,5 %). Un participant environ sur cinq à l'essai clinique britannique (18,9 %) a reçu le schéma SD/SD avec un intervalle de plus de 12 semaines entre les doses de vaccin. Dans l'essai brésilien, cela concernait moins d'un participant sur 50 (1,8 %). Une très faible proportion des participants à l'étude a reçu le schéma SD/SD avec un intervalle de moins de 4 semaines entre les doses (R.-U. : 1 %, Brésil : 0,4 %).

Une analyse exploratoire a examiné l'effet potentiel de l'intervalle entre l'administration de la première et de la deuxième dose de vaccin sur l'efficacité potentielle du vaccin chez les participants à l'étude recevant le schéma vaccinal SD/SD. Le Tableau 10 résume les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre les cas confirmés de la COVID-19 survenant 15 jours ou plus après la deuxième dose, par intervalle de dosage. Il semblerait que l'estimation ponctuelle de l'efficacité potentielle d'un vaccin augmente avec l'intervalle entre la première et la deuxième dose de vaccin. Toutefois, il est important de noter que les intervalles de confiance autour de ces estimations ponctuelles se chevauchent.

**TABLEAU 10. Estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre la première apparition de COVID-19 confirmée à partir de 15 jours après la deuxième dose, par intervalle de dosage (ensemble d'efficacité de base SD/SD séronégatif<sup>a</sup>)**

Intervalle de dosage	Évènement dans le groupe vacciné (AZD1222) n/N (%)	Évènements dans le groupe témoin (MenACWY) n/N (%)	Efficacité potentielle du vaccin (IC à 95 %)
<b>4 à 12 semaines</b>	67/5 473 (1,2)	162/5 422 (3)	59,6 % (40,1 à 69,8 %)
<b>4 à 8 semaines</b>	52/4 188 (1,2)	113/4 098 (2,8)	55,7 % (38,5 à 68,1 %)
<b>9 à 12 semaines</b>	15/1 285 (1,2)	49/1 324 (3,7)	69 % (44,8 à 82,6 %)
<b>Plus de 12 semaines</b>	4/571 (0,7)	22/599 (3,7)	81,6 % (47 à 93,6 %)

<sup>a</sup>Participants sans preuve préalable d'une infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion; tous les bénéficiaires du vaccin SD/SD (ou les témoins respectifs).

Dans une analyse de sous-groupe chez les participants à l'étude qui ont reçu le schéma vaccinal SD/SD, l'efficacité potentielle du vaccin contre les cas confirmés de COVID-19 survenant 15 jours ou plus après la deuxième dose a été estimée par intervalle de dosage et par groupe d'âge. Ces analyses ponctuelles du sous-groupe ont été effectuées chez les participants âgés de 18 à 55 ans pendant l'essai clinique COV002 (R.-U.) et chez tous les participants qui ont reçu les deux doses du schéma SD/SD (des COV002 et COV003), répartis en deux groupes de 18 à 64 ans et de 65 ans et plus.

L'analyse ponctuelle du sous-groupe effectuée pour examiner l'effet confondant potentiel de l'âge et de l'intervalle entre les doses sur les estimations de l'efficacité vaccinale pendant l'essai clinique COV002 (R.-U.) a généré une estimation de l'efficacité vaccinale chez les participants à l'étude âgés de 18 à 55 ans qui ont reçu le schéma SD/SD à un intervalle de plus de 8 semaines entre les doses. Basée sur les données provisoires à la date limite du 4 novembre 2020, cette analyse du sous-groupe a généré une estimation de l'efficacité vaccinale de 65,6 % (95 % CI : 24,5 à 84,4 %). Dans l'ensemble de données actualisé au 7 décembre 2020, on comptait 1 375 participants à l'étude de 65 ans ou plus (699 dans le groupe vacciné et 676 dans le groupe témoin). Les estimations de l'efficacité potentielle pour les participants de 65 ans ou plus pour l'intervalle de dosage global de 4 à 12 semaines et celui de 4 à 8 semaines ont des intervalles de confiance larges qui incluent zéro. Les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin n'ont pas pu être calculées pour les participants de 65 ans et plus pour les intervalles de dosage de 9 à 12 semaines et de plus de 12 semaines, en raison du manque de participants à l'étude plus âgés qui ont reçu le schéma SD/SD pendant ces intervalles de dosage (Tableau 11).

**TABLEAU 11. Estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre la première apparition de COVID-19 confirmée à partir de 15 jours après la deuxième dose, par intervalle de dosage et groupe d'âge (ensemble d'efficacité potentielle de base SD/SD séronégatif<sup>a</sup>)**

Intervalle de dosage et groupe d'âge	Évènement dans le groupe vacciné (AZD1222) n/N (%)	Évènements dans le groupe témoin (MenACWY) n/N (%)	Efficacité potentielle du vaccin (IC à 95 %)
<b>4 à 12 semaines</b>			
18 à 64 ans	63/4 790 (1,2)	156/4 760 (3)	59,6 % (40,1 à 69,8 %)
65 ans et plus	4/683 (0,6)	6/662 (0,9)	43,2 % (-99,3 à 83,8 %)
<b>4 à 8 semaines</b>			
18 à 64 ans	48/3 506 (1,4)	107/3 439 (3,1)	56,6 % (39,1 à 69,1 %)
65 ans et plus	4/682 (0,6)	6/659 (0,9)	43,4% (-98,5 à 83,9 %)
<b>9 à 12 semaines</b>			
18 à 64 ans	15/1 284 (1,2)	49/1 321 (3,7)	69 % (44,8 à 82,6 %)
65 ans et plus	0/1 (0)	0/3 (0)	Pas d'estimation
<b>Plus de 12 semaines</b>			
18 à 64 ans	4/571 (0,7)	22/599 (3,7)	81,6 % (47 à 93,6 %)
65 ans et plus	0/0 (0)	0/0 (0)	Pas d'estimation

<sup>a</sup>Participants sans preuve préalable d'une infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion; tous les bénéficiaires du vaccin SD/SD (ou les témoins respectifs).

#### COVID-19 symptomatique par la présence d'une comorbidité

L'efficacité potentielle a également été évaluée en fonction de l'existence d'une comorbidité, définie comme la présence d'une ou plusieurs des affections médicales suivantes, légères à modérées et contrôlées au départ : maladie cardiovasculaire, maladie respiratoire, diabète ou obésité (IMC de 30 kg/m<sup>2</sup> ou plus), selon les données à la date limite du 4 novembre 2020. Pour cette analyse exploratoire, nous avons inclus les participants à l'étude qui étaient séronégatifs pour le SRAS-CoV-2 au départ et qui ont reçu le schéma SD/SD. L'efficacité potentielle estimée du vaccin contre les cas confirmés de COVID-19 survenant 15 jours ou plus après la deuxième dose chez les participants à l'étude sans comorbidité était de 58 % (IC à 95 % : 25,8 à 76,2 %), sur la base de 17/2 825 (0,6 %) cas décelés dans le groupe vacciné contre 39/2 774 (1,4 %) cas dans le groupe témoin. L'estimation correspondante de l'efficacité potentielle du vaccin chez les participants à l'étude présentant des comorbidités était de 67,1 % (IC à 95 % : 33,2 à 83,8 %), sur la base de l'identification de 10/1 611 (0,6 %) cas dans le groupe vacciné contre 32/1 670 (1,9 %) cas dans le groupe témoin.

#### COVID-19 symptomatique après une dose

L'efficacité potentielle à divers moments après une dose du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca a été évaluée dans le cadre d'une analyse secondaire/exploratoire basée sur les données à la date limite de l'analyse intermédiaire du 4 novembre 2020 (Tableau 12). L'analyse a porté sur des participants à l'étude qui étaient séronégatifs pour le SRAS-CoV-2 au départ et qui ont reçu le vaccin SD comme première dose de vaccin. La durée médiane du suivi était de 115 jours (fourchette : 41 à 149 jours) après la première dose. Il faut noter qu'environ 80 % des participants à l'étude dans le groupe vacciné ont reçu la deuxième dose du vaccin; par conséquent, plusieurs estimations de l'efficacité potentielle du vaccin ne sont pas uniquement attribuables à la seule dose de vaccin SD.

**Tableau 12. Estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre la première apparition de COVID-19 confirmée à partir de la première dose (ensemble d'efficacité potentielle de base SD/SD séronégatif<sup>a</sup>)**

Période d'intérêt	Évènements dans le groupe vacciné (AZD1222)	Évènements dans le groupe témoin (MenACWY)	Estimation de l'efficacité potentielle du vaccin (intervalle de confiance à 95 %)
Après la première dose	92 (N = 8 008)	185 (N = 8 013)	50,5 % (36,5 à 61,5 %)
22 jours ou plus après la première dose	51 (N = 6 307)	141 (N = 6 297)	64,1 % (50,5 à 73,9 %)
22 jours ou plus après la première dose, mais avant la deuxième	15 (N = 6 310)	52 (N = 6 296)	71,3% (49 à 83,8%)

<sup>a</sup>Participants sans preuve préalable d'une infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion; tous les bénéficiaires du vaccin SD/SD (ou les témoins respectifs).

### Complications graves de la COVID-19

#### Formes graves de la COVID-19

Les formes graves de la COVID-19, c'est-à-dire les participants à l'étude qui répondaient à la définition de cas confirmé de COVID-19 et qui ont reçu un score de gravité de 6 ou plus sur l'échelle de progression clinique de l'OMS (par exemple, gravité clinique nécessitant une hospitalisation, et pouvant inclure l'intubation et la ventilation mécanique, et le décès), ont été évaluées en tant qu'analyse secondaire de l'efficacité potentielle du vaccin. L'analyse a porté sur les participants à l'étude qui avaient été suivis pendant 15 jours ou plus après la deuxième dose, qui étaient séronégatifs pour le SRAS-CoV-2 au départ et qui ont reçu les deux doses du schéma SD/SD. Au 7 décembre 2020, 6 085 personnes avaient participé à l'étude dans le groupe vacciné et 6 073 personnes avaient participé dans le groupe témoin. Un cas grave de COVID-19 a été décelé chez un participant du groupe témoin qui a reçu l'intervention témoin dans l'intervalle de 4 à 12 semaines. Ce participant a également dû être admis à l'unité de soins intensifs et est finalement décédé. Un autre cas grave s'est produit plus de 21 jours après la première dose et à 14 jours ou moins après la deuxième dose chez un participant à l'étude dans le groupe témoin.

#### Hospitalisations

L'efficacité potentielle du vaccin contre les hospitalisations associées à la COVID-19 a été évaluée à plusieurs moments (Tableau 13). L'évaluation a porté sur les participants à l'étude qui étaient séronégatifs pour le SRAS-CoV-2 au départ et qui ont reçu les deux doses du schéma SD/SD. Après la deuxième dose (durée médiane du suivi : 36 jours, intervalle : 1 à 79 jours, basée sur les données à la date limite du 4 novembre 2020), on a recensé 7 hospitalisations attribuables à la COVID-19 chez les participants à l'étude qui ont reçu le schéma SD/SD dans l'intervalle de 4 à 12 semaines, toutes chez les participants du groupe témoin. Il n'y a eu aucune hospitalisation dans le groupe vacciné 22 jours ou plus après la première dose; toutefois, deux cas d'hospitalisation attribuables à la COVID-19 ont été constatés dans le groupe vacciné et 16 dans le groupe témoin 15 jours ou plus après la première dose, ce qui donne une estimation d'efficacité potentielle du vaccin de 87,6 % (IC à 95 % : 46 à 97,2 %). Les deux hospitalisations dans le groupe vacciné ont eu lieu 1 et 10 jours après la vaccination (suivi médian : 115 jours, fourchette : 41 à 149).

**Tableau 13. Estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre l'hospitalisation, par intervalle de dosage (ensemble d'efficacité potentielle de base SD/SD séronégatif<sup>a</sup>)**

82 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Période d'intérêt	Évènement dans le groupe vacciné (AZD1222) n/N (%)	Évènements dans le groupe témoin (MenACWY) n/N (%)	Efficacité potentielle du vaccin (IC à 95 %)
22 jours ou plus après la première dose <sup>b</sup>	0/6 307 (0)	9/6 297 (0,1)	100 % (IC à 95 % : 49,6 à NE)
15 jours ou plus après la deuxième dose <sup>c</sup>	0/6 085 (0)	7/6 073 (0,1)	S.O.

<sup>a</sup>Participants sans preuve préalable d'une infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion; tous les bénéficiaires du vaccin SD/SD (ou les témoins respectifs).

<sup>b</sup>Basé sur les données à la date limite du 4 novembre 2020

<sup>c</sup>Basé sur les données à la date limite du 7 décembre 2020

### Décès

À la date limite de mise à jour des données, le 7 décembre 2020, un seul décès attribuable à la COVID-19 a été constaté chez un participant à l'étude du schéma SD/SD dans le groupe témoin.

### Infection asymptomatique et transmission

Il s'agit d'une analyse exploratoire menée uniquement dans le cadre de l'essai clinique COV002 (R.-U.). Dans le cadre du protocole de l'étude, une semaine après la réception de la première dose, on a demandé aux participants à l'étude de fournir chaque semaine des écouvillons nasaux ou pharyngés auto-administrés pour le test RT-PCR. Toutefois, la présence ou l'absence de symptômes au moment du prélèvement de l'échantillon n'a pas été systématiquement relevée. Une infection asymptomatique a été définie comme un participant à l'étude dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par l'analyse virologique d'un prélèvement effectué à l'aide d'un écouvillon, et qui n'a signalé aucun symptôme défini par l'essai clinique de la COVID-19 confirmée. Les participants à l'étude dont l'infection par le SRAS-CoV-2 a été confirmée par une analyse virologique, mais qui n'ont pas signalé s'ils présentaient ou non des symptômes, ont été classés dans la catégorie « symptômes inconnus ».

**Tableau 14. Estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre l'infection asymptomatique, par intervalle de dosage (ensemble d'efficacité potentielle de base SD/SD séronégatif<sup>a</sup>)**

Intervalle de dosage	Évènement dans le groupe vacciné (AZD1222) n/N (%)	Évènements dans le groupe témoin (MenACWY) n/N (%)	Efficacité potentielle du vaccin (IC à 95 %)
<b>22 jours ou plus après la première dose<sup>b</sup></b>			
	14/3 060 (0,5 %)	15/3 064 (0,5 %)	6,6 % (-93,5 à 54,9 %)
<b>15 jours ou plus après la deuxième dose<sup>c</sup></b>			
Tout intervalle	8/2 377 (0,3 %)	11/2 340 (0,5 %)	26,9 % (-81,5 à 70,6 %)
4 à 12 semaines	S.O.	S.O.	37,7 % (-90,1 à 79,6 %)
Plus de 12 semaines	S.O.	S.O.	-4,3 % (-416,5 à 79 %)

<sup>a</sup>Participants sans preuve préalable d'une infection par le SRAS-CoV-2 à l'inclusion; tous les bénéficiaires du vaccin SD/SD (ou les témoins respectifs).

<sup>b</sup>Basé sur les données à la date limite du 4 novembre 2020

<sup>c</sup>Basé sur les données à la date limite du 7 décembre 2020

Une analyse ponctuelle supplémentaire associant des participants à l'étude atteints d'une infection asymptomatique par le SRAS-CoV-2 ou présentant des symptômes inconnus n'a pas non plus permis de démontrer l'efficacité potentielle du schéma SD/SD (3,9 %, IC à 95 % : -72,1 à 46,4 %), sur la base

de l'identification de 22 cas dans le groupe vacciné et de 23 cas dans le groupe témoin 15 jours ou plus après la deuxième dose.

## Immunogénicité

Environ 15 % de l'ensemble des analyses de sécurité ont été ciblés pour être inclus dans l'ensemble d'analyses d'immunogénicité. Ces analyses ont combiné les données des schémas posologiques SD/SD et LD/SD et peuvent ne pas correspondre complètement aux données des études individuelles.

### Réponses immunitaires humorales

Les réponses des anticorps, qu'ils se lient ou se neutralisent, diffèrent selon que les receveurs du vaccin sont séronégatifs ou séropositifs. Comparativement aux receveurs séronégatifs, les receveurs du vaccin qui étaient séropositifs au départ ont présenté des titres d'anticorps élevés 28 jours après la première dose. Les receveurs séronégatifs ont présenté une augmentation des réponses immunitaires 28 jours après la deuxième dose. En revanche, les receveurs séropositifs ont eu des réponses immunitaires réduites après la deuxième dose, par rapport aux réponses après la première dose. Toutefois, les réponses immunitaires des receveurs séropositifs étaient toujours plus élevées que celles des receveurs séronégatifs. Le mécanisme à l'origine de ces différences et leur impact possible sur les efficacités potentielle et réelle des vaccins restent incertains.

Les réponses des anticorps, qu'ils soient liants ou neutralisants, étaient plus faibles chez les adultes âgés (plus de 65 ans) que chez les jeunes adultes après les première et deuxième doses de vaccin. Sans corrélat de protection, l'importance de ces différences dans les réponses des anticorps n'est pas claire.

### Réponses immunitaires à médiation cellulaire

Des réponses immunitaires à médiation cellulaire ont été provoquées par ce vaccin. La première dose a provoqué un biais Th-1 des lymphocytes T CD4+ dans les groupes d'âge plus jeunes et plus âgés. Les jeunes vaccinés ont présenté des réponses immunitaires cellulaires plus élevées que les groupes plus âgés. La deuxième dose de vaccin n'a notamment pas augmenté les réponses immunitaires cellulaires. Le mécanisme et l'impact sur les efficacités potentielle et réelle des vaccins restent incertains.

### Réponses immunitaires anti-vecteurs

On ne sait pas exactement dans quelle mesure la population canadienne est déjà immunisée contre un vecteur vaccinal à base d'adénovirus et quel impact cela pourrait avoir sur l'innocuité et l'efficacité potentielle des vaccins à base d'adénovirus. On ne sait pas non plus dans quelle mesure l'immunisation par des vaccins à base d'adénovirus provoque des réponses immunitaires antivectorielles et quel impact cela pourrait avoir sur les doses de rappel homologues ou hétérologues des vaccins à base d'adénovirus. Les preuves d'un vaccin à vecteur viral basé sur l'adénovirus humain de type 5 (non autorisé au Canada) ont indiqué que les receveurs du vaccin ayant une forte immunité préexistante au vecteur adénovirus avaient des réponses immunitaires anti-SRAS-CoV-2 plus faibles<sup>(26)</sup>. Le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca est composé d'un vecteur à adénovirus de chimpanzé modifié (ChAd). AstraZeneca n'a trouvé aucune corrélation entre les réponses des anticorps neutralisants anti-ChAd et les réponses immunitaires anti-SRAS-CoV-2. AstraZeneca a aussi trouvé que les niveaux d'anticorps neutralisants n'ont pas été renforcés après la deuxième dose. Toutefois, la neutralisation n'est pas la seule réponse immunitaire anti-vecteur qui pourrait avoir un impact sur l'immunité induite par le vaccin. On ignore encore si les réponses immunitaires au vecteur ChAd auront un impact sur les efficacités potentielle et réelle de ce vaccin.

## Innocuité du vaccin et effets secondaires suivant l'immunisation

Les preuves de l'innocuité sont fondées sur des analyses intermédiaires de 23 745 participants dont 12021 ont reçu au moins une dose du vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca et 11724 ont reçu le témoin. Les analyses d'innocuité ont été menées dans différents ensembles d'analyse. Les ÉI sollicités survenant dans les 7 jours suivant une dose ont été évalués chez 2 648 personnes ayant reçu au moins une dose de vaccin (SD) et chez 2 497 personnes témoins. Environ un tiers des participants à l'étude ont reçu leur deuxième dose de vaccin dans les six semaines suivant la première. La majorité (environ 90 %) des participants à l'étude dans la cohorte de sécurité avaient moins de 65 ans. La durée médiane du suivi était de 105 jours après la première dose et de 62 jours après la deuxième dose.

### Réactions locales sollicitées

Des ÉI au site d'injection local ont été signalés par 74,7 % des participants évalués dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de vaccin. La douleur et la sensibilité étaient les réactions les plus fréquemment signalées (54,2 % et 63,7 %, respectivement), suivies de la chaleur (17,7 %), des ecchymoses (17,3 %), de la rougeur (14 %), du prurit (12,7 %) et du gonflement (10 %). La plupart des réactions locales sollicitées chez les participants ayant reçu le vaccin étaient d'intensité légère ou modérée; des réactions de stade 3 ou 4 ont été déclarées par moins de 9,5 % des participants. Aucun ÉI de stade 4 n'a été déclaré. Les réactions locales étaient généralement plus légères et moins fréquentes après la deuxième dose du vaccin. Selon l'intervalle entre les doses, la réactogénicité du vaccin était plus faible chez les participants qui ont reçu la deuxième dose dans les 6 semaines suivant la première (38 % contre 58,3 % à 74,3 %, lorsque la deuxième dose a été administrée au bout de 6 semaines ou plus).

### Réactions systémiques sollicitées

Des ÉI systémiques sollicités ont été signalés par 73 % des participants évalués dans les 7 premiers jours suivant l'administration d'une dose de vaccin. Les ÉI systémiques sollicités les plus courants étaient la fatigue (53,1 %) et les maux de tête (52,6 %). Les autres ÉI systémiques sollicités fréquemment signalés sont les suivants : douleurs musculaires (44 %), malaises (44,2 %), fièvre (33,6 %), frissons (31,9 %), douleurs articulaires (26,4 %), nausées (21,9 %) et fièvre de 38 °C ou plus (7,9 %). Dans l'ensemble, la fréquence des réactions de stade 3 ou 4, quelles qu'elles soient, ne dépassait pas 8,3 %. Le seul événement de stade 4 signalé était une fièvre de plus de 40 °C. Dans l'ensemble des groupes d'étude, les ÉI étaient plus légers et moins fréquents après la deuxième dose de vaccin. Selon l'intervalle entre les doses, la réactogénicité du vaccin était plus faible chez les participants qui ont reçu la deuxième dose moins de 6 semaines suivant la première (37,6 % contre 49,2 % à 67,1 %, lorsque la deuxième dose a été administrée au bout de 6 semaines ou plus).

### Événements indésirables graves non sollicités

Des ÉIG ont été signalés par moins de 1 % des participants à l'étude et étaient similaires au sein du groupe vacciné et du groupe témoin (0,7 % et 0,8 %, respectivement). Il n'y a pas eu de déséquilibres évidents par classe de système d'organe (CSO). Les ÉIG les plus fréquemment signalés selon la CSO étaient les infections et infestations (0,1 % contre 0,2 %), les blessures, les empoisonnements et les complications liées aux procédures (< 0,1 % contre 0,1 %).

Les chercheurs de l'étude ont considéré que deux ÉIG (pyrexie et myélite transverse) chez les personnes ayant reçu le vaccin étaient liés au vaccin. Le cas de pyrexie (40,5 °) est survenu 2 jours après la première dose et s'est résolu le jour même après l'administration d'acétaminophène. L'événement de myélite transverse est survenu chez une femme de 37 ans ayant des antécédents familiaux de Charcot-Marie-Tooth de type 1a (mère et frère). La participante a reçu deux doses du

## 85 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

vaccin à l'étude à 77 jours d'intervalle. Des changements sensoriels et des malaises sont apparus deux semaines après la deuxième dose. L'imagerie par résonance magnétique a montré une lésion correspondant à une myélite transverse ou à un infarctus du rachis antérieur. Un troisième ÉIG a été constaté à l'origine (augmentation de la protéine C-réactive). Toutefois, après la date limite, l'enquêteur a mis à jour la causalité de l'ÉIG lié à l'augmentation de la protéine C-réactive et a indiqué qu'elle n'était pas associée au traitement.

### **Autres événements indésirables graves**

#### Événements de démyélinisation

Un cas de sclérose en plaques s'est produit chez une femme de 37 ans, qui a développé des symptômes sensoriels environ 10 jours après la première (et unique) vaccination. L'épisode clinique a duré trois semaines. Un suivi ultérieur par IRM de la colonne vertébrale et du cerveau a montré une lésion rachidienne aiguë et des lésions cérébrales plus anciennes, révélant une sclérose en plaques préexistante, mais non reconnue auparavant.

#### Décès

Au total, 6 décès ont été signalés chez les participants à l'étude : 2 dans le groupe vacciné et 4 dans le groupe témoin. Les deux décès de personnes ayant reçu le vaccin étaient attribuables à un néoplasme malin et à une pneumonie fongique, mais aucun n'a été considéré comme lié à l'intervention des chercheurs.

## ANNEXE D : FRÉQUENCE DES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES SOLLICITÉS APRÈS L'ADMINISTRATION DE VACCINS CONTRE LA COVID-19

**Tableau 15. Fréquence des événements indésirables locaux sollicités dans les populations autorisées<sup>a</sup>**

ESSI	Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech				Vaccin contre la COVID-19 de Moderna				Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca			
	Vaccin		Placebo témoin		Vaccin		Placebo témoin		Vaccin		MenACWY témoin	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Douleur au point d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Sensibilité	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Rare	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Enflure	Fréquent	Fréquent	Rare	Rare	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Lymphadénopathie <sup>b</sup> / Gonflement axillaire localisé ou sensibilité	NS	NS	NS	NS	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	NS	NS	NS	NS
Chaleur	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Prurit	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Induration	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent

**Abréviations :** ESSI : effets secondaires suivant l'immunisation; menACWY : vaccin méningococcique quadrivalent; NS : non sollicité

<sup>a</sup> Très fréquent = se produit chez 10 % ou plus des personnes vaccinées, Fréquent = se produit chez 1 à moins de 10 % des personnes vaccinées, Peu fréquent = se produit chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinées

<sup>b</sup> La lymphadénopathie n'était pas un événement indésirable sollicité pour le vaccin contre la COVID-19 de Pfizer BioNTech ou le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca et a été signalée comme un événement indésirable non sollicité. Veuillez consulter les Annexes A et C pour plus de détails.

87 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

**Tableau 16. Fréquence des événements indésirables systémiques sollicités dans les populations autorisées<sup>a</sup>**

ESSI	Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech				Vaccin contre la COVID-19 de Moderna				Vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca			
	Vaccin		Placebo témoin		Vaccin		Placebo témoin		Vaccin		MenACWY témoin	
	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2	Dose 1	Dose 2
Fatigue	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs musculaires	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Frissons	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Douleurs articulaires	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Fréquent
Fièvre <sup>b</sup>	Fréquent	Très fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Très fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Très fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Fébrilité <sup>d</sup>	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	Très fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Diarrhée	Fréquent	Fréquent	Fréquent	Fréquent	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Nausées et/ou vomissements	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent	Très fréquent/ Fréquent	Fréquent/ Peu fréquent	Très fréquent/ Peu fréquent	Très fréquent/ Peu fréquent

**Abréviations :** ESSI : effets secondaires suivant l'immunisation; menACWY : vaccin méningococcique quadrivalent; NS : non sollicité

<sup>a</sup> Très fréquent = se produit chez 10 % ou plus des personnes vaccinées, Fréquent = se produit chez 1 à moins de 10 % des personnes vaccinées, Peu fréquent = se produit chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinées

<sup>b</sup> La fièvre était la déclaration objective d'une température  $\geq 38$  °C/100,4 °F. La fébrilité était un sentiment subjectif et autodéclaré d'avoir de la fièvre.

<sup>c</sup> Si deux éléments sont déclarés, le premier reflète la nausée et le deuxième reflète la fréquence de vomissements.

## ANNEXE E : APPLICATION DU CADRE ÉÉFA – ANALYSE ÉTHIQUE DES OPTIONS POUR L'ADMINISTRATION D'UNE DEUXIÈME DOSE DE VACCIN ARNm CONTRE LA COVID-19 DANS LE CONTEXTE D'UN APPROVISIONNEMENT LIMITÉ EN VACCINS

Publié initialement le 23 décembre 2020

L'objectif du cadre ÉÉFA (Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité)<sup>2</sup> est de fournir des outils fondés sur des données probantes afin de prendre systématiquement en compte ces facteurs programmatiques dans l'élaboration de recommandations claires, complètes et appropriées pour une prise de décision transparente en temps utile. L'application du Filtre des dimensions éthiques fondamentales, un outil fondé sur des données probantes qui fait partie du cadre de l'ÉÉFA, garantit que les orientations respectent et intègrent les dimensions éthiques fondamentales pour la santé publique (respect des personnes et des communautés, bienfaisance et non-malfaisance, justice et confiance). Ce filtre intègre les autres outils fondés sur des données probantes du cadre ÉÉFA pour évaluer les considérations d'équité, de faisabilité et d'acceptabilité. Dans le cadre du Filtre des dimensions éthiques fondamentales, si un risque majeur est décelé, on procède à une analyse éthique approfondie fondée sur des scénarios en suivant les étapes ci-dessous :

1. Définir le problème et le contexte;
2. Déterminer les questions éthiques;
3. Déterminer et évaluer les options;
4. Sélectionner et mettre en œuvre le meilleur plan d'action;
5. Évaluer.

Dans le contexte d'un approvisionnement initial limité en vaccins contre la COVID-19, le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) a relevé un risque lié au respect de la recommandation d'offrir une série complète de deux doses d'un vaccin à ARNm autorisé contre la COVID-19 selon le calendrier résumé dans le Tableau 2 de la présente déclaration du comité consultatif. À ce titre, le secrétariat du CCNI a mené les trois premières étapes de l'analyse éthique décrite ci-dessus, en intégrant les résultats d'une consultation menée auprès du [Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique \(GCESP\)](#) le 15 décembre 2020. Si, en raison de contraintes logistiques, les administrations ne peuvent vacciner les individus avec deux doses d'un vaccin autorisé contre la COVID-19 en respectant le mieux possible les calendriers autorisés ou différents décrits dans le Tableau 2, ils peuvent se reporter à cette analyse éthique pour évaluer leurs options, choisir le meilleur plan d'action à mettre en œuvre et évaluer.

## ANALYSE ÉTHIQUE FONDÉE SUR DES SCÉNARIOS

### Étape 1 : Définir le problème et le contexte

Le CCNI recommande qu'une série complète d'un vaccin autorisé contre la COVID-19 soit proposée aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé sans contre-indications au vaccin. (Forte recommandation du CCNI) Le CCNI recommande également d'utiliser le même produit de vaccination contre la COVID-19 pour toute la série. Les deux doses de vaccin devraient être administrées selon les intervalles autorisés ou d'autres intervalles, comme indiqué dans le Tableau 2 de la déclaration du comité consultatif du CCNI. La justification et les preuves de ces recommandations sont résumées dans le document d'orientation. Bien que les preuves continuent d'évoluer, la prépondérance de la preuve à l'heure actuelle appuie les recommandations du CCNI. Le CCNI continuera à surveiller les données et à mettre à jour ses recommandations si nécessaire.

**Question :** Dans le contexte d'un premier approvisionnement limité en vaccins et d'un approvisionnement ultérieur incertain, les provinces et territoires devraient-ils distribuer immédiatement toutes les doses de vaccins contre la COVID-19 sans réserver la moitié des doses initiales (afin de garantir l'administration de la série de deux doses de vaccins conformément à l'intervalle recommandé chez les premiers sujets vaccinés) afin de vacciner un plus grand nombre de personnes dans un délai plus court avec la première dose?

### Étape 2 : Déterminer les questions éthiques (à l'aide du Filtre des dimensions éthiques fondamentales du cadre ÉÉFA)<sup>2</sup>

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
<p><b>Respect des personnes et des communautés</b></p> <p>(Droit d'exercer un choix éclairé fondé sur toutes les données probantes disponibles)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Il faut respecter l'autonomie individuelle, les choix et les perspectives de populations uniques et diverses. Le fait de garder des doses en réserve pour pouvoir administrer une série de vaccins renforce l'autonomie et le respect des personnes et des communautés.</li> <li>• Le public s'attend également à ce que les autorités de santé publique s'acquittent de leur responsabilité de déterminer le plan d'action qui sert au mieux son intérêt lorsqu'elles formulent des recommandations. Il y a une obligation de vérité et d'honnêteté envers les personnes concernées.</li> <li>• Si on prévoit intentionnellement des écarts par rapport au calendrier, il faudrait en fournir une justification claire et solide à la population concernée.</li> <li>• Le CCNI recommande la transparence sur ce que l'on sait et ce que l'on ne sait pas au sujet des vaccins contre la COVID-19. Cela fait partie de sa justification de la recommandation de proposer une série complète de vaccins à deux doses.</li> <li>• Il sera essentiel d'obtenir le consentement éclairé des personnes qui recevront le vaccin.</li> </ul>

90 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Si la moitié des doses initiales sont gardées en réserve</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, les individus peuvent faire un choix comparativement mieux informé que si aucune dose n'était gardée en réserve.           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ On pourra prouver l'innocuité et l'efficacité connues des essais cliniques avec assurance si une deuxième dose est fournie dans les délais prévus.</li> <li>▪ Il est probable que les personnes souhaitant être vaccinées préféreront recevoir la série de vaccins dans l'intervalle recommandé pour bénéficier d'une protection optimale.</li> </ul> </li> <li>○ <b>Si toutes les doses sont distribuées immédiatement</b> sans réserver de doses pour administrer la série de vaccins selon l'intervalle recommandé, la capacité de faire un choix éclairé se limitera alors à décider d'accepter ou non une dose du vaccin face à une incertitude considérable entourant :           <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ la date d'une deuxième expédition du vaccin autorisé;</li> <li>▪ la sécurité et l'efficacité :               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. de la durée et de la protection comparative offerte par une ou deux doses du vaccin autorisé,</li> <li>b. de l'efficacité de deux doses qui sont administrées à un intervalle plus long que l'intervalle recommandé,</li> <li>c. de la sécurité et de l'efficacité d'un calendrier mixte avec différents produits vaccinaux.</li> </ol> </li> </ul> <p>Dans ces circonstances, il n'est pas certain que les personnes à qui le vaccin a été proposé sans garantie de recevoir la deuxième dose à temps puissent faire un choix éclairé.</p> </li> </ul>
<p><b>Bienfaisance et non-malfaisance</b></p> <p>(Promotion du bien-être, réduction des risques de préjudice par rapport aux avantages)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, cela permettra de maximiser les bénéfices et de réduire les risques pour les personnes vaccinées dans les populations clés à haut risque<sup>19,20</sup> que le CCNI a identifiées pour recevoir les premières doses de vaccin contre la COVID-19.</li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé, la distribution plus large du vaccin pourrait offrir au moins un avantage à court terme à un plus grand nombre d'individus identifiés comme étant à haut risque<sup>19,20</sup>. Cela permettra de promouvoir la santé de la population et de réduire autant que possible le fardeau global de la maladie dans l'immédiat, face à une morbidité et une mortalité importantes. Le moment de l'administration de cette première dose aura probablement plus d'impact si elle est administrée à un moment où la transmission de la COVID-19 est plus élevée. Il existe d'autres risques de préjudice :           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Risque d'hésitation accrue à l'égard des vaccins contre la COVID-19 et des vaccins en général :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acceptabilité réduite du vaccin si les personnes vaccinées contractent la maladie;</li> <li>▪ Confiance moindre à l'égard des recommandations des responsables de la santé publique;</li> <li>▪ Réduction de la conformité en ce qui concerne l'administration d'autres séries de vaccins aux intervalles recommandés.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

91 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Risque de comportements associés à un faux sentiment de sécurité chez les personnes vaccinées ayant reçu une série incomplète;</li> <li>○ Conséquences possibles d'une distribution du vaccin non conforme aux recommandations du fabricant;</li> <li>○ Risque d'anxiété chez la personne vaccinée, lié aux incertitudes entourant le degré de protection et la disponibilité de la deuxième dose du vaccin.</li> </ul>
<p><b>Proportionnalité</b></p> <p>(Les mesures devraient être proportionnelles au niveau de risque et aux avantages obtenus)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, le niveau de risque est proportionnel aux avantages obtenus, en particulier pour les personnes vaccinées dans les populations clés à haut risque identifiées par le CCNI<sup>19,20</sup>.</li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé et l'approvisionnement ultérieur est insuffisant, le niveau de risque peut ne pas être proportionnel aux bénéfices escomptés étant donné l'incertitude de l'approvisionnement pour la deuxième dose, les preuves comparatives limitées concernant le niveau et la durée de la protection offerte par une dose par rapport à deux et l'absence de preuves sur l'interchangeabilité des doses de vaccins.</li> </ul>
<p><b>Efficacité</b></p> <p>(Probabilité raisonnable que l'action atteigne ses objectifs et soit réalisable)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, il est peut-être plus probable que l'objectif de la réponse du Canada à la pandémie soit atteint : « Réduire au minimum le risque de maladie grave et de décès en général tout en atténuant les perturbations sociales pouvant être subies par la population dans le cadre de la pandémie de COVID-19 ». Bien que les preuves de l'efficacité à moyen et long termes d'une administration en deux doses soient insuffisantes, les preuves de la durée de protection d'une administration en deux doses sont comparativement plus nombreuses que celles de la protection d'une administration en une dose. On a observé une plus grande utilité et la réponse immunitaire maximale après la deuxième dose du vaccin contre la COVID-19.</li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé, on pourrait avoir moins de chances de permettre d'atteindre l'objectif du Canada en réponse à la pandémie, en raison de l'incertitude entourant d'une part, l'efficacité d'une dose au-delà du moment où la deuxième dose devrait être administrée, de l'autre, l'arrivée de l'approvisionnement ultérieur en vaccins. Si les expéditions successives de vaccins sont retardées, réduites ou n'arrivent pas, on pourrait se trouver face aux scénarios suivants dont l'efficacité est incertaine :                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Administration d'une deuxième dose à un intervalle plus long que prévu;</li> <li>○ Administration d'une deuxième dose d'un autre vaccin à ARNm (en supposant qu'il soit disponible);</li> <li>○ Incapacité d'administrer une deuxième dose en raison d'une pénurie de vaccins ou parce qu'il est impossible de retracer la personne qui a reçu la première dose (ce qui est plus probable dans ce scénario).</li> </ul> </li> </ul>

92 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DES VACCINS CONTRE LA COVID-19

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toutefois, si des données probantes évoluent et permettent de penser que la protection est comparable avec une dose unique, une dose différée ou que les vaccins sont interchangeables, cette option permettrait d'atteindre plus rapidement l'objectif de réponse à la pandémie du Canada avec la vaccination du double du nombre de personnes ayant reçu le vaccin au départ.</li> </ul>
<p><b>Prudence</b></p> <p>(Agir avec prudence face à l'incertitude scientifique)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Étant donné le degré plus élevé d'incertitude scientifique entourant une administration en une dose par rapport à une administration en deux doses ou une administration mixte de différents produits vaccinaux à l'heure actuelle, la mesure la plus prudente serait de réserver la moitié des doses initiales afin que les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, jusqu'à ce que l'on dispose davantage de données probantes.</li> <li>• Des preuves supplémentaires de l'efficacité d'une dose, de la durée de protection conférée par une dose, de l'interchangeabilité des produits vaccinaux, des intervalles maximums entre les doses, de même que de la sécurité de l'approvisionnement prévu pourraient atténuer les risques que pose la distribution immédiate de toutes les doses sans en réserver pour administrer la vaccination à l'intervalle recommandé.</li> </ul>
<p><b>Réciprocité</b></p> <p>(Réduire le fardeau disproportionné auquel sont confrontés ceux qui prennent des risques supplémentaires pour protéger le public)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les fournisseurs de soins de santé et le personnel des lieux d'habitation collective qui offrent des soins aux personnes âgées font partie des populations clés identifiées pour recevoir les premières doses<sup>20)</sup> du vaccin contre la COVID-19.</li> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé, cela permettrait de réduire les risques pour les personnes qui assument un fardeau supplémentaire et un risque accru afin de fournir des soins pour protéger le public et pour les plus vulnérables à une forme grave de la COVID-19. L'administration des deux doses du vaccin dans les délais prévus permet à ceux qui reçoivent le vaccin de bénéficier de la plus grande protection possible, d'après les meilleures preuves scientifiques disponibles.</li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé, on pourrait vacciner deux fois plus de fournisseurs de soins de santé et d'employés des établissements de vie collective qui offrent des soins aux personnes âgées dès les premières étapes du déploiement du vaccin. Toutefois, il existe un risque que ces personnes ne soient pas protégées au même degré et pendant la même durée que si elles avaient reçu deux doses à l'intervalle recommandé.</li> </ul>

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
<p><b>Justice</b></p> <p>(Traiter les personnes et les groupes avec le même souci et le même respect)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Justice distributive</b></li> </ul> <p>(Répartition équitable et réalisable des ressources)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé :           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Les personnes vaccinées dans les groupes à haut risque identifiés par le CCNI<sup>19</sup> comme étant des populations clés à vacciner en premier selon le principe directeur d'équité bénéficieront d'une protection maximale compte tenu de l'état actuel des données probantes, qui soutient le principe d'équité.</li> <li>○ Si l'approvisionnement initial en vaccins n'est pas suffisant pour vacciner tous les individus des groupes à haut risque identifiés par le CCNI comme des populations clés à vacciner en premier, les principes d'équité en santé risquent alors d'être compromis, en particulier lorsque le fardeau local de la maladie est élevé et qu'il existe de la preuve qu'une seule dose de vaccin confère une protection à court terme.</li> <li>○ En réserver des doses peut être moins faisable d'un point de vue logistique dans un premier temps en raison des exigences relatives à l'entreposage des doses réservées et de la sécurité de ces doses dans le contexte d'une forte demande pour ces vaccins ;</li> <li>○ Une distribution équitable et réalisable des ressources nécessitera de prendre en considération le moment, le lieu et la manière dont le suivi sera mené auprès des personnes pour administrer la série de vaccins.</li> </ul> </li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé :           <ul style="list-style-type: none"> <li>○ On pourrait accéder à un plus grand nombre d'individus, et offrir au moins une certaine protection à court terme, ce qui pourrait améliorer l'équité lorsque le fardeau local de la maladie est élevé. Toutefois, les principes d'équité en matière de santé peuvent être compromis si la protection n'est pas adéquate et l'approvisionnement ultérieur est insuffisant, exposant les populations clés à un risque élevé d'infection et de maladie.</li> <li>○ Les groupes à haut risque prioritaires à vacciner en premier<sup>19</sup> pourraient avoir l'impression de ne pas être dignes de recevoir la vaccination complète, ce qui se traduirait par davantage de stigmatisation et de désavantage.</li> <li>○ Cela pourrait faciliter le déploiement du vaccin sur le plan logistique dans un premier temps, mais le suivi des individus pour la deuxième dose pourrait se révéler difficile et nécessiter beaucoup de ressources. Considérations logistiques à prendre en compte :               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Une distribution équitable et réalisable des ressources nécessitera de prendre en considération le moment, le lieu et la manière dont le suivi des personnes sera effectué, ainsi que la capacité des vaccinateurs à administrer le vaccin rapidement tout en gérant les personnes dont le calendrier d'administration est différé;</li> <li>▪ Si un autre produit de vaccination était disponible sur place pour la deuxième dose (p. ex., le vaccin de contre la COVID-19 de Moderna pourrait être destiné aux communautés éloignées et isolées en raison des conditions d'entreposage et de manipulation différentes).</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Dimensions éthiques fondamentales en matière de santé publique (et description)	Facteurs à prendre en considération
<p><b>Confiance</b></p> <p>(Fiabilité à long terme, intégrité, relation durable et mutuellement équitable avec les personnes et les communautés)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La transparence est un élément clé pour donner confiance au public. Les décideurs devraient documenter les décisions qu'ils prennent et être prêts à les justifier.</li> <li>• Tous les plans et décisions doivent, dans la mesure du possible, être établis en fonction de raisons qui sont mutuellement convenues et visent des objectifs conçus de manière concertée.</li> <li>• La prise d'une décision de gestion des risques non étayée par des preuves scientifiques peut saper la confiance.</li> <li>• Il est important que les programmes d'immunisation contre la COVID-19 soient conformes et uniformes dans les différentes administrations du Canada, en particulier compte tenu des changements apportés constamment aux recommandations et des différences dans celles-ci dans le contexte de la pandémie.</li> <li>• Le fait de ne pas administrer la série complète dès le début pourrait éroder la confiance dans la nécessité de la série complète dans l'ensemble. Ce point est particulièrement préoccupant compte tenu de la confiance actuelle à l'égard des vaccins contre la COVID-19 et des vaccins en général.</li> <li>• Il faudrait prendre les décisions en veillant à créer des possibilités de réduire la détresse morale et de maximiser l'intégrité et le bien-être.</li> <li>• <b>Si on garde en réserve la moitié des doses initiales</b> afin que tous les premiers sujets vaccinés puissent recevoir les deux doses à l'intervalle recommandé :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cela peut avoir un effet négatif sur la confiance du public en donnant l'impression que seul un petit nombre de personnes bénéficient d'un accès préférentiel malgré la disponibilité de doses supplémentaires. Une communication ouverte sur la justification de cette décision peut atténuer ce risque.</li> </ul> </li> <li>• <b>Si on distribue immédiatement toutes les doses</b> sans en réserver pour administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé :             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Cela pourrait avoir un effet négatif sur la confiance du public à l'égard du programme d'immunisation contre la COVID-19, de la réponse à la COVID-19 et des vaccins en général.</li> <li>○ Cela pourrait perpétuer l'impression que certaines populations sont exposées à une approche expérimentale. Ce point est particulièrement préoccupant, car de nombreuses populations clés prioritaires à vacciner en premier <sup>19,20</sup> sont victimes d'inégalités sociales et de stigmatisation et ont fait l'objet de recherches inappropriées par le passé.</li> <li>○ Un manque de cohérence entre les approches adoptées entre les différentes administrations du Canada pendant les phases initiales du déploiement du programme d'immunisation contre la COVID-19 pourrait éroder la confiance du public à l'égard des recommandations et du processus.</li> </ul> </li> </ul>

### Étape 3 : Déterminer et évaluer les options

- Option 1 : Distribuer la moitié des doses initiales du vaccin contre la COVID-19 et réserver l'autre moitié de manière à pouvoir administrer les deux doses à tous les premiers sujets vaccinés à l'intervalle recommandé.
- Option 2 : Distribuer toutes les doses initiales du vaccin contre la COVID-19 sans en réserver pour pouvoir administrer la série de vaccins à l'intervalle recommandé. Si l'approvisionnement successif en vaccins est incertain, d'autres scénarios sont possibles pour cette option :
  - a. Les livraisons ultérieures de vaccins arrivent dans les délais prévus avec les quantités attendues du même produit;
  - b. Les envois ultérieurs sont retardés ou contiennent des quantités de vaccins inférieures aux prévisions. Dans ce cas, les différentes administrations du Canada peuvent avoir les options suivantes :
    - i. Administrer une deuxième dose du même vaccin à un intervalle plus long;
    - ii. Administrer la deuxième dose d'un autre vaccin à ARNm (en supposant qu'il soit disponible).

Pour évaluer les différentes options, dans la phase initiale de déploiement du vaccin, les provinces et territoires devraient tenir compte des questions éthiques décrites ci-dessus à l'Étape 2, ainsi que des éléments suivants dans leur contexte local :

- Capacité à vacciner les populations clés à haut risque identifiées par le CCNI pour recevoir les premières doses du vaccin contre la COVID-19<sup>20</sup> avec l'approvisionnement actuel en vaccins;
- Conditions de l'épidémie de COVID-19 lorsque le premier approvisionnement en vaccins sera disponible;
- La capacité du fabricant de fournir des doses supplémentaires du vaccin;
- La capacité des autres parties prenant part à la livraison des vaccins de remplir leurs obligations pour les livrer en temps voulu;
- La disponibilité de doses suffisantes pour prévoir les éventualités en cas de détérioration, de problèmes logistiques imprévus, etc.;
- La capacité d'évaluer l'option choisie;
- La nécessité d'assurer la transparence du processus décisionnel et de communiquer les raisons pour toutes les parties prenantes, y compris la personne qui envisage de se faire vacciner.

#### Conclusion :

Les provinces et territoires devront déterminer le meilleur plan d'action à adopter en fonction de leur propre analyse et de leur contexte logistique, y compris les risques et les conséquences inattendues qui pourraient résulter du retard de la deuxième dose de vaccin, et en tenant compte de l'analyse éthique approfondie fournie ici, tout en reconnaissant que les décisions prises par les administrations ont des répercussions dans tout le pays. La transparence du processus décisionnel sera essentielle pour susciter une confiance durable. Cette analyse éthique pourrait évoluer à mesure que de nouvelles données probantes (p. ex., sur l'efficacité et la durée de la protection dès la première dose du vaccin contre la COVID-19) seront disponibles et que la certitude de l'approvisionnement en vaccins augmentera. La recherche et l'évaluation sont encouragées dans ce domaine.