



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RECOMMANDER
LES BONNES PRATIQUES

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin Covid-19 Janssen

Validé par le Collège le 12 mars 2021

mars 2021

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin Covid-19 Janssen
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin Covid-19 Janssen dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Professionnels de santé, décideurs publics
Demandeur	Direction générale de la Santé
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Joachim BABA, Clément PIEL
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Joachim BABA, Thierry DEBORD, Olivia, ING, Clément PIEL
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 12 mars 2021
Actualisation	
Autres formats	

This document and its bibliographic reference are available to download at www.has-sante.fr 
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2021 – ISBN : 978-2-11-162634-8

Sommaire

Synthèse	5
Introduction	13
1. Informations générales sur le vaccin	15
1.1. Caractéristiques du vaccin	15
1.1.1. Classification	15
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	15
1.1.3. Conservation	15
1.2. Autorisation de mise sur le marché	16
1.2.1. Indications	16
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	16
1.2.3. Contre-indications	16
1.2.4. Précautions d'emploi	16
1.2.5. Coadministration	17
1.3. Autres vaccins disponibles contre la Covid-19	17
2. Présentation des données disponibles	21
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Covid-19 Janssen	21
2.2. Données précliniques chez le primate non humain	22
2.3. Données d'immunogénicité	23
2.3.1. Immunité préexistante contre le virus Ad26	23
2.3.2. Choix de la posologie dans l'étude de phase III COV3001	23
2.3.3. Choix du schéma de vaccination à 1 ou 2 doses dans les essais de phase III	23
2.4. Données d'efficacité	25
2.4.1. Méthodologie de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE)	25
2.4.2. Description de la population d'étude	27
2.4.3. Efficacité vaccinale selon les principaux critères de jugement	29
2.4.4. Analyses exploratoires	30
2.4.4.1. Efficacité chez les personnes atteintes de comorbidités	32
2.4.4.2. Efficacité en fonction de la gravité des formes de Covid-19	33
2.4.4.3. Efficacité en fonction des régions du monde	34
2.4.4.4. Efficacité contre les infections par le SARS-CoV-2 asymptomatiques ou non-détectées	35
2.4.4.5. Impact de la vaccination sur la charge virale de SARS-CoV-2	35
2.5. Données de tolérance	39
2.5.1. Populations d'analyse	39

2.5.2. Réactogénicité – sous-ensemble tolérance	39
2.5.2.1. Événements indésirables locaux de déclaration sollicitée	39
2.5.2.2. Événements indésirables systémiques	41
2.5.3. Événements indésirables de déclaration non sollicitée – sous ensemble tolérance	42
2.5.4. Événements indésirables graves (EIG) – population FAS	44
2.5.5. Les décès – population FAS	46
2.5.6. Événements indésirables d'intérêt – population FAS	46
2.5.7. Tolérance pendant la grossesse – population FAS	49
2.6. Données complémentaires sur la tolérance	49
2.6.1. Réactogénicité	49
2.6.2. Autres types d'événements indésirables	49
2.6.3. RCP	49
2.7. Données manquantes	52
2.8. Autres informations disponibles	53
2.8.1. Recommandations internationales	53
2.8.2. Études en cours et à venir	54
3. Recommandations concernant le vaccin Covid-19 Janssen	55
Tables des figures et des tableaux	61
Table des annexes	63
Références bibliographiques	77
Abréviations et acronymes	79

Synthèse

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie vaccinale d'utilisation d'un vaccin contre le SARS-CoV-2. Il est notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Les recommandations préliminaires sur la stratégie vaccinale du 28 juillet dernier ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'un rapport concernant les recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, par décision du 27 novembre 2020¹. Ces recommandations ont été à nouveau précisées le 17 décembre 2020² et le 1^{er} mars 2021³.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins ».

Le vaccin Covid-19 Janssen développé par la firme Johnson & Johnson a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 11/03/2021⁴. Le vaccin Covid-19 Janssen (Ad26.COVS) est le quatrième vaccin indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il s'agit d'un vaccin non répliquatif à vecteur viral adénovirus 26 (Ad26) qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Une fois administré, le vaccin permet de mettre en contact l'organisme de la personne vaccinée avec un fragment de virus (la protéine Spike) afin d'induire une réponse immunitaire à la fois de type humorale et cellulaire.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin Covid-19 Janssen dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

1/ Les résultats des études cliniques démontrant une efficacité du vaccin Covid-19 Janssen contre les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2, en particulier contre les formes sévères/critiques et les hospitalisations, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et plus et celles atteintes de comorbidités.

¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2_2020-11-30_10-40-59_242.pdf

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/decision_n_2020.0308_ac_seesp_du_17_decembre_2020_du_college_de_la_has_portant_adoption_de_reco_completant_la_reco_vaccinale.pdf

³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/actualisation_des_fac-teurs_de_risque_de_formes_graves_de_la_covid-19_et_des_reco_sur_la_strategie_de_priorisation_des_popula.pdf

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

Le vaccin Covid-19 Janssen est un vaccin à vecteur viral non répliquatif de l'adénovirus 26 (Ad26). Une fois administré, le vaccin non-adjuvanté permet l'expression dans l'organisme de la personne vaccinée de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 afin d'induire une réponse immunitaire à la fois de type humorale et cellulaire.

L'ensemble des données d'immunogénicité observées en phase I / II montrent qu'une injection IM de vaccin Ad26.COV2.S à 5×10^{10} pv a induit une réponse à la fois cellulaire (composée de lymphocytes T CD4 de profil Th1 et T CD8) et humorale (anticorps neutralisants contre SARS-CoV-2 détectables à J14 post-vaccination) qui persiste pendant au moins 12 semaines, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Les données d'immunogénicité disponibles n'ont pas montré à ce jour d'impact négatif de l'immunité préexistante anti-Ad26 sur les réponses immunes induites par les vaccins après des schémas à dose unique ou multiple. Il est cependant important de rappeler qu'aucun corrélat de protection n'a encore été précisément identifié.

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin Covid-19 Janssen sont issues de la première analyse intermédiaire réalisée à partir des données disponibles au 22 janvier 2021 de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE) conduit aux États-Unis, en Amérique latine et en Afrique du Sud. Au total, 43 783 adultes de 18 ans et plus, y compris des adultes de 65 ans et plus, ont été randomisés et ont reçu une injection, parmi lesquels 39 321 ont été inclus dans l'analyse principale (19 630 dans le groupe vaccin et 19 691 dans le groupe placebo).

Après un suivi médian de 2 mois après la vaccination, l'efficacité du vaccin Covid-19 Janssen est démontrée sur :

- les formes symptomatiques de Covid-19 (incluant les formes légères) survenues à partir de 14 jours après la vaccination (66,9 % [59,07 ; 73,37]⁵) ;
- les formes modérées à sévères/critiques de Covid-19 confirmée sur le plan moléculaire survenant à partir de 14 jours (66,9 % [59,03 ; 73,40]⁶) ou de 28 jours (66,1 % [55,01 ; 74,80]⁷) après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion, y compris chez les participants âgés de 65 ans et plus et chez les participants atteints de comorbidités ayant un risque accru des complications de Covid-19.

L'efficacité vaccinale selon ces deux critères de jugement principaux est démontrée y compris chez les participants âgés de 65 ans et plus et chez les participants atteints de comorbidités considérées par les investigateurs comme associées à un risque accru de progression vers une forme grave.

L'efficacité vaccinale est constatée environ à partir de 14 jours après la vaccination, augmente jusqu'à 8 semaines après la vaccination, puis persiste au-delà, sans que la durée de protection puisse être estimée à ce stade (20 % des participants ont été suivi jusqu'à au moins 70 jours après la vaccination et 2 % jusqu'à au moins 98 jours après la vaccination). Une efficacité plus élevée a été observée à partir de 14 jours après la vaccination sur les formes sévères/critiques (76,7% [54,56 ; 89,09]⁸) et sur les formes ayant nécessité une hospitalisation (93,1 % [72,74; 99,20]⁹).

Les niveaux d'efficacité en fonction des grandes régions du monde (États-Unis, Afrique du Sud, Amérique latine) étaient globalement proches de ceux observés dans la population totale d'analyse, en particulier sur les formes sévères/critiques de la Covid-19. En Afrique du Sud, où le variant B.1.351 était prédominant (94,5 % des cas), l'apparition d'une efficacité protectrice semble être plus tardive

⁵ Groupe vaccin : 117 cas pour 3 116,46 personnes-années, groupe placebo : 351 pour 3 095,92 personnes-années

⁶ Groupe vaccin : 116 cas pour 3 116,57 personnes-années, groupe placebo : 348 pour 3 096,12 personnes-années

⁷ Groupe vaccin : 66 cas pour 3 102,00 personnes-années, groupe placebo : 193 pour 3 070,65 personnes-années

⁸ Groupe vaccin : 14 cas pour 3 125,05 personnes-années, groupe placebo : 60 pour 3 122,03 personnes-années

⁹ Groupe vaccin : 2 cas pour 3 116,46 personnes-années, groupe placebo : 29 pour 3 095,92 personnes-années

que dans les autres pays, et l'efficacité vaccinale augmente avec le temps : 52,0 % [30,26 ; 67,44]¹⁰ à partir de 14 jours et 64,0 % [41,19 ; 78,66]¹¹ à partir de 28 jours après la vaccination. Ces données d'efficacité en fonction des grandes régions du monde suggèrent que les niveaux d'efficacité sont proches selon les variants sud-africains et brésiliens, mais ne permettent pas d'estimer l'efficacité contre le variant B.1.1.7 qui a émergé au Royaume-Uni.

Les résultats des analyses exploratoires sur les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 survenues à partir de 29 jours après la vaccination et repérées à partir de données sérologiques montrent une efficacité vaccinale de 74,2 % [47, 1 ; 88,6]¹², comparable à celle observée sur les formes symptomatiques. Bien que ces premiers résultats soient encourageants, ils doivent être interprétés avec précaution car le suivi est encore limité et les résultats du test sérologique à J71 utilisé pour cette analyse exploratoire étaient disponibles pour une faible proportion (6,7 %) des participants au moment de l'analyse.

Il n'existe à ce jour aucune donnée qui permette de comparer l'efficacité des autres vaccins contre la Covid-19 disponibles et le vaccin Covid-19 Janssen.

2/ Les résultats de l'étude clinique de phase III qui indiquent un profil de tolérance du vaccin globalement satisfaisant après une durée médiane de suivi de 2 mois.

Un sous-ensemble de participants (N=6 736) a été suivi pour la tolérance du vaccin, avec une déclaration sollicitée dans la période de 7 jours suivant la vaccination et une déclaration non sollicitée des réactions dans les 28 jours suivant la vaccination. Cette population d'analyse de la réactogénicité était différente de la population *Full Analysis Set* (FAS), notamment au niveau de l'ethnicité, du pays d'origine, du statut sérologique SARS-CoV-2 à l'inclusion et des comorbidités.

Les réactions locales au site d'injection et les événements systémiques de déclaration sollicitée¹³ parmi les personnes ayant reçu le vaccin étaient fréquents et le plus souvent d'intensité légère à modérée (0,7 % et 1,8 % des EI locaux et systémiques de déclaration sollicitée, respectivement, ont été signalés comme étant de grade 3)¹⁴. L'EI le plus fréquemment déclaré était la douleur au point d'injection (48,7 %)¹⁵. La plupart des EI systémiques de déclaration sollicitée étaient de nature transitoire et avaient une durée médiane de 1 à 2 jours après la vaccination par le vaccin Covid-19 Janssen. Les réactions étaient plus fréquentes chez les participants de 18 à 64 ans.

L'incidence des EI de déclaration non sollicitée survenus au cours des 28 jours suivant l'injection a été généralement comparable entre les deux groupes dans la population sous-ensemble tolérance.

Parmi les EI d'intérêts¹⁶, le nombre de réactions d'hypersensibilité était légèrement supérieur dans le groupe vaccin (77 cas contre 65), 6 acouphènes ont été rapportés dans le groupe vaccin et aucun dans le groupe placebo, le groupe vaccin rapportait plus d'accident de type thrombotique / thromboembolique par rapport au groupe placebo (15 cas contre 10), un cas de syndrome de Guillain-Barré dans chacun des 2 groupes et enfin, 3 paralysies faciales périphériques ont été rapportées dans le groupe vaccin contre 2 dans le groupe placebo.

¹⁰ Groupe vaccin : 43 cas pour 377,62 personnes-années, groupe placebo : 90 pour 379,20 personnes-années

¹¹ Groupe vaccin : 23 cas pour 376,10 personnes-années, groupe placebo : 64 pour 376,93 personnes-années

¹² Groupe vaccin : 10 cas pour 310,9 personnes-années, groupe placebo : 37 pour 296,6 personnes-années

¹³ EI de déclaration sollicitée : EI dont la déclaration est demandée, ces EI ont été recherchés jusqu'à 7 jours après l'injection.

¹⁴ Groupe vaccin : EI locaux grade 3 : 23/3356, EI systémiques grade 3 : 61/3356

¹⁵ Soit 1634 participants sur 3356

¹⁶ Population FAS : groupe vaccin : 21 895 participants, groupe placebo : 21 888 participants

Les événements indésirables graves non mortels¹⁶, à l'exclusion de ceux dus à la Covid-19, étaient peu fréquents et équilibrés entre les groupes vaccin et placebo en ce qui concerne les taux et les types d'événements (0,4 % dans les deux groupes). À noter qu'un événement grave de réaction d'hypersensibilité allergique, non classée comme anaphylaxie, et débutant 2 jours après la vaccination, était probablement lié à la vaccination. De plus, un cas d'anaphylaxie non fatale a été rapporté dans une étude en ouvert portant sur plus de 75 000 participants en Afrique-du-Sud¹⁷.

À la date du 22 janvier 2021, 19 décès ont été signalés, dont 3 dans le groupe vaccin et 16 dans le groupe placebo, tous considérés comme sans rapport avec l'administration du produit de l'étude (vaccin ou placebo) par l'investigateur. Sur les 16 décès signalés dans le groupe placebo, 6 ont été confirmés comme étant associés à la Covid-19. Il n'y a eu aucun décès associé à la Covid-19 dans le groupe vaccin.

3/ L'indication qui a été délivrée par l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du vaccin Covid-19 Janssen pour « pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus » et le schéma de vaccination qui consiste en l'administration d'une unique par voie intramusculaire (IM). Ce vaccin peut être conservé et/ou transporté congelé entre -25°C et -15°C pendant au maximum 2 ans. Une fois décongelé, il peut être conservé jusqu'à 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après la première ouverture, le flacon multidoses peut être conservé pendant au maximum 6 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 heures à température ambiante. Chaque flacon multidoses prêt à l'emploi permet d'administrer 5 doses de 0,5 ml.

4/ Le contexte épidémique où l'incidence des infections et la tension sur le système hospitalier sont à nouveau en hausse et où la circulation du SARS-CoV-2 est active sur l'ensemble du territoire avec des disparités à l'échelle locale. La circulation de variants plus transmissibles qui ont été détectés dans toutes les régions métropolitaines, avec de fortes disparités selon les variants entre les départements.

5/ La stratégie de vaccination préalablement définie par la HAS qui vise à réduire en priorité la mortalité et les formes graves de Covid-19 et le contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins.

Concernant la place du vaccin Covid-19 Janssen dans la stratégie vaccinale, la HAS estime donc que :

Le vaccin Covid-19 Janssen peut être utilisé à partir de l'âge de 18 ans dans le cadre de son AMM conditionnelle et de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19 définie par la HAS, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et plus et/ou présentant des comorbidités, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant.

Compte tenu du schéma de vaccination à une dose, d'un conditionnement en flacons multidoses prêts à l'emploi et de la possibilité de conserver les flacons multidoses prêts à l'emploi jusqu'à 3 mois dans des conditions réfrigérées classiques (2 à 8°C), ce vaccin présente plusieurs avantages en période

¹⁷ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

pandémique et devrait permettre de simplifier les conditions d'acheminement, de stockage et d'administration et d'augmenter les capacités journalières de vaccination. De plus, les personnes vaccinées bénéficient d'une protection à partir de 14 jours après la vaccination et n'ont pas besoin de revenir pour l'injection d'une 2nde dose. **Ce vaccin pourrait ainsi être utilisé de manière préférentielle dans les zones géographiques où l'épidémie est particulièrement active et où une accélération de la campagne de vaccination est estimée nécessaire. En outre, compte tenu des données disponibles à ce jour, montrant son efficacité persistante sur les variants sud-africains et brésiliens, ce vaccin présente un intérêt particulier dans les zones géographiques où ces souches circulent activement.**

La HAS considère, par ailleurs, que le schéma de vaccination à une dose et les conditions de conservation de ce vaccin le rendent particulièrement adapté pour les publics les plus éloignés du système de santé, les personnes en situation de précarité économique et sociale, et les personnes en situation de handicap ou éprouvant des difficultés pour se déplacer.

En l'absence de données disponibles à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin Covid-19 Janssen avec d'autres vaccins. L'expérience acquise avec d'autres vaccins fait craindre qu'une co-administration puisse entraîner une réponse immunitaire légèrement atténuée à l'un des vaccins. De plus, cela rendrait plus difficile l'attribution de tout événement indésirable à l'un ou l'autre des vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté.

Bien que les résultats suggèrent une efficacité contre les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 à partir de 29 jours après la vaccination, ils doivent être interprétés avec précaution car le suivi est encore limité. Si ces premiers résultats sont confirmés, le vaccin pourrait permettre de réduire la transmission du virus par les porteurs asymptomatiques, sans toutefois l'éliminer complètement. Ainsi, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale, y compris après la vaccination.

Conformément à ses recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination, la HAS recommande de simplifier le plus possible l'accès à la vaccination. Sur le plan logistique, compte tenu des conditions de conservation du vaccin Covid-19 Janssen et même si le conditionnement multidose de ce vaccin reste un frein potentiel, la HAS recommande de rendre accessible ce vaccin en ambulatoire, à proximité des lieux de vie ou de soins habituels de la population ciblée, et de favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte vaccinal afin d'augmenter les capacités journalières de vaccination. À cette fin, la HAS recommande, comme pour les autres vaccins contre la Covid-19, un élargissement des compétences des professionnels de santé en matière de prescription et d'administration des vaccins contre la Covid-19. Conformément à son avis du 1^{er} mars 2021, la HAS recommande donc que la prescription du vaccin Covid-19 Janssen soit possible pour les pharmaciens (sauf chez les femmes enceintes, et les personnes présentant un trouble de l'hémostase, les personnes sous traitement anti-coagulant n'étant pas concernés par cette limitation) et les sages-femmes (chez la femme, en particulier la femme enceinte, et dans l'entourage de celle-ci et de son enfant) et que l'administration puisse être réalisée par les infirmiers, les sages-femmes, et par les pharmaciens (formés et ayant déclaré cette activité), chez les personnes éligibles à une telle vaccination¹⁸.

¹⁸ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2__extension_des_competences_vaccinales_des_professionnels_de_sante.pdf

Au vu de l'accélération de la campagne vaccinale et du recul acquis au cours des premières phases de la vaccination, la HAS évaluera l'opportunité d'élargir à nouveau le champ des compétences vaccinales des professionnels à impliquer.

Par ailleurs, la HAS note à ce stade que :

Les études conduites chez l'animal avec le vaccin Covid-19 Janssen n'ont pas montré d'effets toxiques sur la reproduction et les données disponibles pour d'autres vaccins de Janssen utilisant l'Ad26 comme vecteur n'ont pas mis en évidence de risque accru pour la mère ou l'enfant lorsqu'ils sont administrés dans les 3 mois précédant la grossesse ou pendant la grossesse. Malgré l'expérience de l'utilisation du vaccin Covid-19 Janssen au cours de la grossesse encore limitée, l'administration du vaccin Covid-19 Janssen chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus, au même titre que les vaccins à ARNm¹⁹.

Par ailleurs, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu compte tenu des résultats des études sur les effets du vaccin sur les animaux et les humains des études avec des vaccins à base d'Ad26 montrant une diffusion limitée de ce vecteur non répliquatif après une injection intramusculaire. Dans le cas où une petite quantité du vaccin Covid-19 Janssen serait (transitoirement) excrétée par le lait, elle ne serait pas considérée comme un risque pour l'enfant allaité. La vaccination chez la femme allaitante est possible²⁰.

Même si le recul est encore trop limité quant à l'efficacité du vaccin chez les patients infectés par le VIH stables et contrôlés (taux de CD4 ≥ 300 cellules/ μ L, charge virale < 50 copies/mL et traitement par antirétroviral depuis au moins 6 mois), il n'y a pas de raison de penser que cette efficacité soit absente chez ces personnes. En outre, aucune donnée ne permet d'estimer l'efficacité de ce vaccin sur certaines populations vulnérables, susceptibles de développer des formes graves de la Covid-19, telles que les personnes immunodéprimées, qui pourraient présenter une diminution de la réponse au vaccin et qui n'ont pas été incluses dans les essais. Il n'y a cependant pas d'arguments pour penser que le rapport bénéfique-risque puisse être défavorable chez ces personnes.

La HAS rappelle que les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre l'infection par le SARS-CoV-2 par l'immunité post-infectieuse. Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois. En cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci. La réalisation d'une sérologie pré-vaccinale n'est pas pertinente et donc non recommandée. Cependant, en cas de sérologie positive réalisée antérieurement, sans que l'infection ne soit datée, la période de 3 mois à 6 mois débute à la date de la sérologie²¹.

La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises,

¹⁹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

²⁰ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

²¹ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/strategie_de_vaccination_contre_le_sars-cov-2___vaccination_des_personnes_ayant_un_antecedent_de_covid-19_-_synthese.pdf

avant d'envisager une vaccination. Il ne faut en revanche pas interrompre la vaccination dans un EHPAD en cas de circulation virale²².

La HAS souligne que la vaccination n'est pas contre-indiquée chez les patients sous anticoagulants ou ayant un trouble de l'hémostase en prenant les précautions nécessaires. La vaccination par voie IM est possible chez ces personnes à conditions de respecter certaines précautions (injecter dans le muscle deltoïde, recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une compression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome). Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque²³²⁴.

L'utilisation de ce vaccin est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate de type anaphylactique à un des composants du vaccin. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Enfin, la HAS rappelle que :

L'efficacité vaccinale n'a pas pu être évaluée chez les personnes de moins de 18 ans, les personnes immunodéprimées et chez les personnes en phase d'incubation ou après exposition. En outre, le recul était encore trop limité dans les essais pour pouvoir conclure sur la durée de protection et sur le portage et la transmission du virus.

Les résultats de l'essai de phase 3 mené dans plusieurs pays dont la France selon un schéma vaccinal de 2 doses injectées à 56 jours d'intervalle sont attendus. Ils permettront de disposer de données supplémentaires d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance, en particulier concernant la protection à plus long terme et l'intérêt d'une dose de rappel. La HAS souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans cet essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du Plan de Gestion des Risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place d'études observationnelles, notamment en France, afin de suivre l'impact de la vaccination sur l'évolution de l'épidémie et d'études de séquençage des souches virales afin de suivre l'évolution de nouvelles souches et de d'évaluer leur impact sur l'efficacité vaccinale. Enfin, à ce jour, aucune donnée comparative n'existe entre les autres vaccins contre la Covid-19 et le vaccin Covid-19 Janssen.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données observationnelles.

²² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/decision_n_2020.0308_ac_seesp_du_17_decembre_2020_du_college_de_la_has_portant_adoption_de_reco_completant_la_reco_vaccinale.pdf

²³ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-02/20rr430_covid_19_symptomes_prolonges_post_cd.pdf

²⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/reponses_rapides_dans_le_cadre_de_la_covid-19_-_consultation_de_prevaccination_contre_la_covid-19_en_soins_de_premier_recour.pdf

Place des différents vaccins disponibles à date dans la stratégie vaccinale

Dans un contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, le principe de la stratégie vaccinale établie par la HAS consiste à apporter le plus rapidement possible une protection vaccinale efficace aux populations les plus vulnérables (essentiellement les personnes les plus âgées et présentant des comorbidités) et les plus exposées, en particulier les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.

La HAS attribue la même place aux 4 vaccins contre la Covid-19 disponibles, sans distinction particulière dans la stratégie vaccinale de priorisation établie. La HAS recommande de privilégier un intervalle entre les deux doses de 6 semaines pour les vaccins à ARNm et de 12 semaines pour le vaccin Covid-19 d'AstraZeneca.

Lors de la phase 2 d'approvisionnement critique en vaccins, la HAS recommande :

1) **En premier lieu** la vaccination de :

- **Toutes les personnes âgées de 75 ans et plus, en commençant par les personnes polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves) ;
- **Des personnes de 65 à 74 ans polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves) ;
- **Quel que soit leur âge**, des personnes **atteintes de trisomie 21**, des personnes ayant reçu une **transplantation d'organe**, des **insuffisants rénaux dialysés** et des personnes **particulièrement vulnérables** jugées par leur médecin et présentant des **affections pré-existantes rares et graves ou des handicaps graves** les prédisposant à risque particulièrement accru de décéder de l'infection par le SARS-CoV-2 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, maladies rares telles que définies par le Ministère de la Santé).

2) **Puis de toutes les autres personnes âgées de 65 à 74 ans en commençant par celles qui présentent 1 à 2 comorbidités** parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves ;

3) **Puis de toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans** en priorisant les personnes polypathologiques (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves).

La HAS rappelle que, durant cette phase 2, l'ensemble des professionnels du secteur de la santé (quel que soit leur mode d'exercice) et du secteur médico-social ainsi que les professionnels du transport sanitaire doivent se voir proposer la vaccination quel que soit leur âge.

Lors de la phase 3 d'approvisionnement critique, la HAS recommande la vaccination de :

- **Toutes les personnes âgées de 50 à 65 ans ;**
- **Les personnes de 18 à 49 ans polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves).

Cette priorisation des populations cibles pour les différents vaccins sera revue en fonction de l'évolution des connaissances.

La HAS va revoir très prochainement l'impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 en France sur la stratégie vaccinale.

Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 13 juillet 2020 pour engager une réflexion sur la stratégie d'utilisation de vaccins contre le SARS-CoV-2. Il est notamment attendu de la HAS qu'elle précise les modalités de mise en œuvre de la campagne de vaccination et précise la place de chaque candidat vaccin au sein de la stratégie vaccinale.

Les recommandations préliminaires sur la stratégie vaccinale du 28 juillet dernier ont été affinées et ont donné lieu à l'adoption d'un rapport concernant les recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, par décision du 27 novembre 2020 (1). Ces recommandations ont été à nouveau précisées le 17 décembre 2020 (2) et le 1^{er} mars 2021 (3).

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi à nouveau la HAS afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

À ce jour, trois vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe. Le COMIRNATY de Pfizer/BioNTech (vaccin à ARNm BNT162b2) est le premier à avoir été approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 21 décembre 2020 (4). Le vaccin Covid-19 Moderna (vaccin à ARNm-1273) a reçu une AMMc le 6 janvier 2021 (5) et le vaccin Covid-19 d'AstraZeneca (vaccin à vecteur viral AZD1222) a reçu une AMMc le 29 janvier 2021 (6). Malgré la commercialisation de ces trois vaccins en Europe, les besoins en vaccins contre la Covid-19 restent très importants, partout dans le monde, car le virus continue de se propager et de nouveaux variants émergent dans le monde entier.

Le vaccin Covid-19 Janssen, développé par la firme Johnson & Johnson, a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 11/03/2021 (7). Il s'agit d'un vaccin non répliquatif à vecteur viral adénovirus 26 (Ad26) qui code pour la protéine Spike du SARS-CoV-2. Il est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Ces recommandations s'inscrivent dans un contexte épidémique où les indicateurs restent à un niveau très élevé, témoignant de l'intensité de la circulation du SARS-CoV-2 sur l'ensemble du territoire, avec de fortes disparités locales. Malgré une stabilisation du nombre de cas confirmés en semaine 9 (du 1^{er} au 7 mars 2021), la tension sur le système hospitalier continue à s'accroître durablement et devient critique dans certaines régions. De nombreux variants du SARS-CoV-2 circulent aujourd'hui sur le territoire, dont certains en progression sont qualifiés de « variants d'intérêt » car ils sont susceptibles d'impacter la transmissibilité, la sévérité ou l'efficacité des vaccins. Au niveau national, parmi les tests positifs analysés en semaine 9, 65,8 % correspondaient à une suspicion de variant 20I/501Y.V1 (« britannique ») et 4,9 % de variant 20H/501Y.V2 (« sud-africain ») ou 20J/501Y.V3 (« brésilien »). Ces variants ont été détectés dans toutes les régions métropolitaines, avec de fortes disparités entre les départements. Au total, une proportion supérieure à 20 % de variants 20H/501Y.V2 (sud-africain) ou 20J/501Y.V3 (brésilien) a été constatée dans 5 départements : La Réunion (57 %), la Moselle (45 %),

Mayotte (37 %), les Vosges (24 %) et la Meurthe-et-Moselle (20 %). Les taux d'incidence, d'hospitalisations et d'admissions en réanimation ont nettement diminué chez les personnes de 75 ans et plus, traduisant l'impact du niveau de couverture vaccinale atteint dans ce groupe d'âge. En parallèle, les nombres et taux d'admissions en réanimation ont augmenté chez les 15-74 ans (8).

Dans ce contexte, l'intensification de la vaccination dans les prochaines semaines est un enjeu majeur. Le 10 mars 2021, 4 337 343 personnes (6,5 % de la population) ont reçu au moins une dose de vaccin contre la Covid-19 en France et 2 089 694 personnes ont été vaccinées par deux doses (3,1 % de la population). La majorité des personnes ont été vaccinées avec le vaccin COMIRNATY ou avec le vaccin Covid-19 Moderna (74,8 % et 5,0 % des premières doses administrées respectivement) et la part du vaccin AstraZeneca, disponible en France depuis début février, est en augmentation pour la première dose (20,2 %). Une augmentation des intentions de se faire vacciner contre la Covid-19 a été constatée dans toutes les tranches d'âge chez les personnes non vaccinées (57 %) (8).

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin Covid-19 Janssen dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

1. Informations générales sur le vaccin

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin Covid-19 Janssen est un vaccin à vecteur viral non réplicatif de l'adénovirus humain 26 (Ad26) développé par la firme Janssen à partir de la plateforme appelée AdVac®.

Cette plateforme a déjà été utilisée pour le vaccin ZABDENO qui a obtenu en juillet 2020 une AMM par l'EMA et qui est indiqué (en association avec le vaccin MVABEA) pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie causée par le virus Ebola chez les personnes âgées de 1 an et plus. Cette plateforme est également utilisée dans des essais pour des candidats vaccins contre le VIH, le virus Zika ou le virus respiratoire syncytial (VRS). Les vaccins fondés sur la plateforme Ad26 ont été administrés à plus de 200 000 personnes à ce jour au cours de divers essais cliniques et le profil de tolérance est favorable dans les populations étudiées (adultes, sujets âgés, adultes infectés par le VIH, femmes enceintes et allaitantes, enfant de 1 à 17 an(s), nourrissons de 4 à 11 mois). La prévalence d'une immunité contre l'Ad26 est faible chez l'Homme (estimée à 11,6 % en Europe), ce qui permet d'éviter le problème de l'immunité anti-vecteur préexistante - ou induite par la vaccination - qui est susceptible d'impacter leur utilisation à large échelle (9).

Le vecteur adénovirus type 26 (Ad26) est composé de virions non enveloppés, contenant une seule molécule d'ADN double brin linéaire, qui codent pour les protéines adénovirales. L'Ad26 a perdu sa capacité de réplication chez l'Homme grâce à la délétion des gènes E1. Dans son génome est insérée une partie du génome du SARS-CoV-2 codant pour la glycoprotéine Spike (S) de ce virus (stabilisée dans sa conformation de pré-fusion). Le vaccin permet ainsi d'exprimer dans l'organisme du sujet vacciné la protéine Spike afin d'induire une réponse immunitaire robuste et durable, à la fois de type humorale et cellulaire (réponse forte de cellules T CD4 et CD8 avec une signature Th1). Le vaccin est produit sur la lignée cellulaire PER.C6 qui est caractérisée par sa capacité de multiplication rapide et élevée et permet la production avec un rendement élevé de vecteurs Ad26 (9).

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le vaccin Covid-19 Janssen est disponible en suspension pour injection sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi. Chaque flacon multidoses permet d'administrer 5 doses de 0,5 ml, soit un volume total de 2,5 ml (chaque dose contient 5×10^{10} particules virales, correspondant à au moins $8,92 \log^{10}$ unités infectieuses). Il est normal que du liquide reste dans le flacon après le prélèvement de la dose finale car le volume de remplissage total du flacon tient compte du volume mort estimé à environ 0,1 ml par injection.

Le vaccin Covid-19 Janssen est administré en une seule dose par voie intramusculaire (IM), de préférence dans le muscle deltoïde au niveau de la partie supérieure du bras. Chaque dose de vaccin de 0,5 ml est prélevée dans une seringue pour injection. Ce vaccin ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

1.1.3. Conservation

Le vaccin Covid-19 Janssen peut être conservé et/ou transporté congelé entre -25°C et -15°C pendant au maximum 2 ans. Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé. Le vaccin peut être conservé jusqu'à 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C.

Après la première ouverture, le flacon multidoses peut être conservé pendant au maximum 6 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 heures à température ambiante (jusqu'à 25°C).

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indications

Le vaccin Covid-19 Janssen est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles (7).

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Conformément à son AMM, le schéma de vaccination par le vaccin Covid-19 Janssen comprend l'administration d'une seule dose de 0,5 ml par voie intramusculaire (7).

1.2.3. Contre-indications

Antécédents de réaction allergique grave (type anaphylaxie) à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit ou après une dose de tout autre vaccin à adénovirus (7).

1.2.4. Précautions d'emploi

Grossesse

L'expérience de l'utilisation du vaccin Covid-19 Janssen chez les femmes enceintes est très limitée. Les études conduites chez l'animal avec le vaccin Covid-19 Janssen n'ont pas montré d'effets toxiques sur la reproduction.

Les données de sécurité disponibles pour d'autres vaccins de Janssen utilisant l'Ad26 comme vecteur n'ont pas mis en évidence de risque accru pour la mère ou l'enfant lorsqu'ils sont administrés dans les 3 mois précédant la grossesse ou pendant la grossesse (plus de 1 600 grossesses déclarées, avec plus de 900 issues de grossesse).

L'administration du vaccin Covid-19 Janssen pendant la grossesse peut être envisagée lorsque les potentiels avantages l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus (7).

Allaitement

Les femmes qui allaitent ont été incluses dans les études cliniques de phase 3 du vaccin Covid-19 Janssen.

Les données disponibles ne permettent pas de savoir si les composants du vaccin Covid-19 de Janssen ou les anticorps induits par ce vaccin sont excrétés dans le lait maternel. Aucune donnée ne permet d'évaluer l'impact potentiel du vaccin Covid-19 Janssen sur la production de lait ou sur l'enfant allaité. Toutefois, compte-tenu des résultats des études menées chez l'animal et chez l'Homme avec les autres vaccins de Janssen utilisant l'Ad26 comme vecteur montrant la dissémination limitée de ce vecteur non répliquable après une injection intramusculaire, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu avec le vaccin Covid-19 Janssen.

L'administration de ce vaccin pendant l'allaitement doit être envisagée lorsque les potentiels avantages l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et l'enfant (7).

1.2.5. Coadministration

Il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'administration concomitante du vaccin Covid-19 Janssen avec d'autres vaccins. Si le vaccin Covid-19 Janssen est administré en même temps qu'un ou plusieurs autres vaccins injectables, le ou les vaccins doivent être administrés à différents points d'injection. Ne pas mélanger le vaccin Covid-19 Janssen avec tout autre vaccin dans la même seringue (7).

1.3. Autres vaccins disponibles contre la Covid-19

Actuellement, trois vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle par l'Agence européenne des médicaments (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) :

- Le vaccin COMIRNATY (BNT162b2) des laboratoires Pfizer-BioNTech est un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP), codant pour la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2, qui a obtenu une AMM européenne conditionnelle le 21/12/2020 « pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus ». Le schéma vaccinal est en 2 doses, administrées, selon l'AMM, à J0 et J21 (avec au moins 21 jours d'intervalle) (4).
- Le vaccin Covid-19 Moderna (mRNA-1273) du laboratoire Moderna est le deuxième vaccin ayant obtenu une AMM européenne conditionnelle le 06/01/2021 « pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les individus âgés de 18 ans et plus ». Il s'agit également d'un vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) codant pour la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2, et encapsulé dans des nanoparticules lipidiques (LNP). Le schéma vaccinal est en 2 doses, administrées, selon l'AMM, à J0 et J28 (5).
- Le vaccin Covid-19 AstraZeneca (AZD1222) codéveloppé par l'université d'Oxford et le laboratoire AstraZeneca est un vaccin à vecteur viral non répliquatif recombinant (vaccin ChAdOx1 nCoV-19). Il a obtenu une AMM européenne conditionnelle le 29/01/2021 pour « l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». Le schéma vaccinal est en 2 doses administrées, selon l'AMM, avec un délai de 4 à 12 semaines entre les 2 doses (6).

La HAS place le vaccin COMIRNATY (10), le vaccin Covid-19 Moderna (11) et le vaccin Covid-19 AstraZeneca (12, 13) sans distinction particulière dans la stratégie vaccinale de priorisation établie. La HAS recommande de privilégier un intervalle entre les deux doses de 6 semaines pour les vaccins à ARNm (14) et de 12 semaines pour le vaccin Covid-19 d'AstraZeneca (13).

Il n'existe à ce jour aucune donnée comparative entre les 3 vaccins, ni entre ces vaccins et le vaccin Covid-19 Janssen. En effet, les données disponibles à ce jour sur l'efficacité des vaccins contre la Covid-19 ont été obtenues dans des essais cliniques qui ne permettent pas de comparer les vaccins entre eux (méthodologie non superposables, populations variées, périodes de temps distinctes, etc.).

Tableau 1 : Place des différents vaccins actuellement disponibles contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale en France

Nom (DCI)	Caractéristiques du vaccin (AMM)	Recommandation vaccinale
<p>COMIRNATY (BNT162b2) Pfizer / BioNTech</p>	<p>Type de vaccin : vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques - dispersion à diluer pour solution injectable</p> <p>Voie d'administration : IM</p> <p>Dose : 0,3mL (dont 30 µg de vaccin à ARNm)</p> <p>Indication : immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 16 ans et plus.</p> <p>Schéma de vaccination : 2 doses (de 0,3mL chacune) espacées d'au moins 21 jours</p> <p>Conditionnement primaire : flacons multidoses (6 doses) contenant 0,45mL de dispersion à diluer</p> <p>Prêt à l'emploi : non (à diluer avec 1,8mL de chlorure de sodium 0,9%)</p> <p>Conditions de conservation : jusqu'à 6 mois au congélateur entre -90°C et -60°C (flacon non ouvert). Une fois sorti du congélateur, le vaccin (non ouvert) peut être conservé jusqu'à 5 jours entre 2 °C et 8 °C, et pendant un maximum de 2 heures à des températures allant jusqu'à 30 °C, avant utilisation. Après dilution le vaccin doit être conservé pendant 6 heures entre 2 °C et 30 °C.</p>	<p>La HAS estime que le vaccin COMIRNATY (BNT162b2) peut être utilisé à partir de l'âge de 16 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19 (10)</p> <p>La HAS préconise le report de la 2ème dose à 6 semaines, pour les deux vaccins à ARNm, afin d'accélérer l'administration de la première dose aux personnes les plus vulnérables (14)</p>
<p>Vaccin Covid-19 Moderna (mRNA1273) Moderna</p>	<p>Type de vaccin : vaccin à ARN messager (à nucléoside modifié) encapsulé dans des nanoparticules lipidiques - dispersion injectable</p> <p>Voie d'administration : IM</p> <p>Dose : 0,5mL (contenant 100 µg d'ARNm)</p> <p>Indication : immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus.</p> <p>Schéma de vaccination : 2 doses (de 0,5mL chacune) espacées de 28 jours</p> <p>Conditionnement primaire : flacon multidoses (10 doses)</p> <p>Prêt à l'emploi : oui</p> <p>Conditions de conservation : jusqu'à 7 mois au congélateur entre -25°C et -15°C (flacon non ouvert). Une fois sorti du congélateur, le flacon (non ouvert) peut être conservé jusqu'à 30 jours entre 2°C et 8°C, et pendant un maximum de 12 heures entre 8°C et 25°C. Après sa première ouverture le flacon peut être conservé pendant un maximum de 6h entre 2° et 25°C.</p>	<p>La HAS estime que le vaccin mRNA-1273 peut être utilisé à partir de l'âge de 18 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19 (11).</p> <p>La HAS préconise le report de la 2ème dose à 6 semaines, pour les deux vaccins à ARNm, afin d'accélérer l'administration de la première dose aux personnes les plus vulnérables (14)</p>
<p>Vaccin Covid-19 AstraZeneca (AZD1222) AstraZeneca</p>	<p>Type de vaccin : vaccin à vecteur viral recombinant ChAdOx1-S) - suspension injectable</p> <p>Voie d'administration : IM</p>	<p>La HAS estime que le vaccin AZD1222 peut être utilisé à partir de l'âge de 18 ans, y compris chez les personnes plus âgées, comme le</p>

Nom (DCI)	Caractéristiques du vaccin (AMM)	Recommandation vaccinale
	<p>Dose : 0,5mL non inférieur à 2,5 10⁸ unités infectieuses (Inf.U)</p> <p>Indication : immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 18 ans et plus.</p> <p>Schéma de vaccination : 2 doses (de 0,5mL) espacées de 4 à 12 semaines</p> <p>Conditionnement primaire : flacons multidoses de 4 ml (8 doses) ou de 5ml (10 doses)</p> <p>Prêt à l'emploi : oui</p> <p>Conditions de conservation : 6 mois au réfrigérateur entre 2-8°C. Après sa première ouverture, le flacon peut être conservé moins de 6 heures à température ambiante (à moins de 30°C) ou 48 heures au réfrigérateur entre 2°C et 8°C.</p>	<p>prévoit son AMM conditionnelle, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant, dans le cadre de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19 (12)</p> <p>La HAS recommande également de privilégier un intervalle de 12 semaines entre les deux doses, car les données disponibles montrent que l'allongement de l'intervalle entre les deux doses a un impact positif sur l'efficacité vaccinale après la seconde injection (13)</p>

D'autres vaccins contre l'infection par le SARS-CoV-2 sont en cours de développement : à la date du 09 mars 2021, selon la liste OMS (15), 81 candidats vaccins font l'objet d'essais cliniques et, parmi ceux-ci, 21 sont en phase III :

- 4 sont des vaccins à vecteurs viraux non répliquatifs (vaccin de Janssen, vaccin Spoutnik V de l'institut Gamaleya développé en Russie, vaccin CanSinoBio développé en Chine et un vaccin, développé par un consortium européen, de ReiThera Leukocare Univercells) ;
- 5 sont des vaccins inactivés (3 vaccins développés en Chine, un vaccin développé au Kazakhstan et un vaccin développé en Inde) ;
- 1 est un vaccin à ARN (vaccin de CureVac en Allemagne) ;
- 7 sont des vaccins protéiques (un vaccin de du laboratoire américain Novavax, un vaccin développé en Chine, un vaccin de Cloverbiopharmaceuticals en association avec GSK Et Dynavax, un vaccin du laboratoire Covaxx et United Biomedical Inc, un vaccin développé par Sanofi Pasteur et GSK, un vaccin développé par Cuba et un vaccin développé en Russie) ;
- 1 vaccin *Virus-Like Particle* (de l'entreprise Medicago) ;
- 3 sont des vaccins à ADN (du laboratoire Inovio aux Etats-Unis, un vaccin japonais du laboratoire AnGes et Takara Bio en collaboration avec l'université d'Osaka et un vaccin du laboratoire indien Zydus Cadila).

Suite à leur autorisation de commercialisation accordée dans certains pays, 4 vaccins sont rentrés dans leur phase IV de leur développement clinique :

- 2 sont des vaccins à ARN (COMIRNATY et vaccin Covid-19 Moderna) ;
- 1 vaccin inactivé (vaccin de Sinovac) ;
- 1 vaccin à vecteur viral non répliquatif (vaccin Covid-19 AstraZenaca).

Le vaccin Covid-19 Janssen est un vaccin à vecteur viral non répliquatif de l'adénovirus 26 (Ad26). Une fois administré, le vaccin non-adjuvanté permet l'expression dans l'organisme de la personne vaccinée de la protéine Spike (S) du SARS-CoV-2 afin d'induire une réponse immunitaire à la fois de type humorale et cellulaire.

Il est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il est administré en une seule dose par voie intramusculaire (IM) et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi. Chaque flacon multidoses permet d'administrer 5 doses de 0,5 ml.

Il peut être conservé et/ou transporté congelé entre -25°C et -15°C pendant au maximum 2 ans. Une fois décongelé, il peut être conservé jusqu'à 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C. Après la première ouverture, le flacon multidoses peut être conservé pendant au maximum 6 heures au réfrigérateur entre 2 et 8 °C et jusqu'à 3 heures à température ambiante.

Il n'existe à ce jour aucune donnée qui permette de comparer l'efficacité des autres vaccins contre la Covid-19 disponibles et le vaccin Covid-19 Janssen.

2. Présentation des données disponibles

2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Covid-19 Janssen

Les données actuellement disponibles d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance du vaccin Covid-19 Janssen sont issues des études de phases I/II et III suivantes (Tableau 2). Les autres études, en cours ou à venir, sont décrites dans un chapitre dédié (page 54).

Tableau 2 : Essais cliniques du dossier d'AMM

Essai cliniques	Phase	Schéma vaccinal	Posologie	Population (N)
COV1001 (Belgique, États-Unis)	I/IIa	1 ou 2 doses	5x10 ¹⁰ pv 1x10 ¹¹ pv	Adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans (Cohortes 1a, 1b et 2) et de 65 ans et plus (Cohorte 3)
COV1002 (Japon)	I	2 doses	5x10 ¹⁰ pv 1x10 ¹¹ pv	Adultes en bonne santé âgés de 20 à 55 ans et de 65 ans et plus
COV2001 (Allemagne, Espagne, Pays-Bas)	IIa	1 ou 2 doses	1,25x10 ¹⁰ pv 2,5x10 ¹⁰ pv 5x10 ¹⁰ pv 1x10 ¹¹ pv	Adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans et de 65 ans et plus
COV3001 (ENSEMBLE)	III	1 dose	5x10 ¹⁰ pv	Adultes âgés de 18 à 59 ans et de 60 ans et plus, avec ou sans comorbidités associées à un risque accru des complications de Covid-19

pv : particules virales (*viral particles*)

L'étude COV1001 est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase 1/2a, menée en Belgique et aux États-Unis chez des adultes en bonne santé âgés de 18 à 55 ans (Cohorte 1 et Cohorte 2) et chez des adultes âgés de 65 ans et plus (Cohorte 3). L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la réactogénicité de l'Ad26.COV2.S administré par voie IM selon un schéma à une ou deux doses avec un intervalle de 56 jours et en utilisant deux posologies différentes (5x10¹⁰ pv et 1x10¹¹ pv). Les résultats de l'analyse intermédiaire (à J71 soit 70 jours après la première dose et 14 jours après la seconde dose) ont fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* (16).

L'étude COV1002 est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase 1, menée au Japon chez des adultes en bonne santé âgés de 20 à 55 ans et de 65 ans et plus. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la réactogénicité de l'Ad26.COV2.S administré par voie IM selon un schéma à deux doses avec un intervalle de 56 jours en utilisant deux posologies différentes (5x10¹⁰ pv et 1x10¹¹ pv).

L'étude COV2001 est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase 2a, menée chez des adultes en bonne santé âgés de ≥ 18 à ≤ 55 ans et des adultes âgés de ≥ 65 ans. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la réactogénicité de l'Ad26.COV2.S pour différentes posologies, doses et intervalles entre les doses. L'objectif principal est d'évaluer la sécurité et la réactogénicité ainsi que la réponse immunitaire humorale de l'Ad26.COV2.S administré par voie IM selon un

schéma à une ou deux doses avec différents intervalles entre les doses et en utilisant quatre posologies différentes (de $1,25 \times 10^{10}$ pv à 1×10^{11} pv).

L'étude COV3001 (ENSEMBLE) est une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, de phase 3, menée chez des adultes âgés de 18 ans et plus avec ou sans comorbidités associées à un risque accru de progression vers une forme sévère de Covid-19. Les principaux objectifs sont d'évaluer l'efficacité d'une dose unique d'Ad26.COVS de 5×10^{10} pv dans la prévention des formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion (Tableau 3).

2.2. Données précliniques chez le primate non humain

Un essai préclinique a été conduit afin de déterminer l'immunogénicité et l'efficacité protectrice de plusieurs candidats vaccins à vecteur viral Ad26 chez un groupe de primates non humains (PNH) adultes (17, 18). Une dose intramusculaire de 1×10^{11} pv d'Ad26 sans adjuvant a été administrée à J0 chez 52 PNH : vaccin Ad26-tPA.S (n = 4), tPA.S.PP (n = 4), S (n = 4), S.dCT (n = 4), tPA.WT.S (n = 4), S.dTM.PP (n = 6) ou S.PP (n = 6), et un groupe contrôle (n = 20).

Les titres en anticorps neutralisants (Pseudotypes VNA) étaient mesurés dans le sérum à 2 et 4 semaines après la vaccination par cette dose unique. Puis, à 6 semaines, tous les singes ont reçu une dose infectieuse de SARS-CoV-2 (« challenge ») administrée par voie intranasale et intratrachéale.

Le candidat vaccin avec le plus haut niveau d'Ac neutralisants était le candidat vaccin Ad26S.PP. Par rapport à la semaine 2, les titres médians en anticorps neutralisants mesurés à la semaine 4 ont été multipliés par 5,8. La médiane des titres en anticorps neutralisants dans le sérum chez les primates vaccinés était 4 fois plus élevée que les titres rapportés précédemment soit chez des primates non humains convalescents, soit chez des humains après guérison d'une infection par le SARS-CoV-2 (Figure 5 en annexes).

Après « challenge » par le SARS-CoV-2, une dose unique de vaccin confère, chez les PNH, une protection complète des voies respiratoires inférieures et quasi complète des voies respiratoires supérieures. En effet, 6 semaines après l'inoculation de la dose infectieuse, une importante quantité d'ARN viral a été retrouvée au niveau rhinopharyngé et au niveau pulmonaire, dans le groupe contrôle (n=20). *A contrario*, dans le groupe des primates vaccinés par S.PP (n=6), il a été rapporté une absence totale de signe de répllication virale au niveau du lavage broncho-alvéolaire, et seul un singe sur six présentait une quantité (faible) de virus dans le prélèvement nasal. Il n'a ainsi pas été rapporté de signes de « maladie respiratoire accrue » après vaccination dans ce modèle préclinique (Figure 6 en annexes).

Les données précliniques obtenues chez des primates non humains (PNH) ont montré qu'une dose unique permet de déclencher une réponse immunitaire (dont la production d'Ac neutralisants) et que les titres en Ac neutralisants dans le sérum des vaccinés par Ad26.CoV.S étaient 4 fois plus élevés que chez le PNH convalescent ou les humains après guérison d'une infection par le SARS-CoV-2.

Après « challenge », par le SARS-CoV-2, une dose unique de vaccin confère, chez les PNH, une protection complète des voies respiratoires inférieures et quasi complète des voies respiratoires supérieures, suggérant un effet du vaccin sur le portage du virus et donc un impact potentiel sur la transmission.

2.3. Données d'immunogénicité

Les données d'immunogénicité chez l'homme du vaccin Covid-19 Janssen reposent sur les études suivantes COV1001, COV1002, COV2001 et COV3001.

2.3.1. Immunité préexistante contre le virus Ad26

Actuellement, les observations publiées à partir d'études cliniques utilisant les vaccins à vecteur Ad26 de Janssen (VIH et Ebola) n'ont pas montré d'impact négatif de l'immunité préexistante anti-Ad26 sur les réponses immunes induites par les vaccins après des schémas à dose unique ou multiple.

Dans les études COV1001 (cohortes 1a et 3) et COV1002, les Ac neutralisants contre le vecteur Ad26 ont été mesurés par un test de neutralisation Ad26VNA. Au total, 22 participants (7,4 %), parmi ceux randomisés pour recevoir le vaccin Ad26.COVS (2/100 et 16/98 pour les participants de COV1001 cohortes 1a et 3 et 4/101 pour les participants de COV1002), avaient des Ac neutralisants détectables. Par ailleurs, dans COV1001, les taux en Ac neutralisants anti-SARS-CoV-2 à J29 ou J71 ne variaient pas en fonction des taux en Ac neutralisants anti-Ad26 à l'inclusion et après la 1^{ère} de dose de vaccin.

Dans l'étude COV3001, parmi 27 participants brésiliens avec des Ac neutralisants anti-Ad26 détectables à la base, 23 (85,2 %, IC95 % : 66,3-95,8) étaient répondeurs au vaccin en S-Elisa à J29. Sur 59 participants brésiliens sans Ac neutralisants anti-Ad26 détectables à l'inclusion, 59 (100 %, IC95 % : 93,9-100) étaient répondeurs au vaccin en S-Elisa à J29. Une faible corrélation négative ($r = -0.378$) était observée entre les niveaux d'Ac anti-Spike à J29 post-vaccination et les Ac neutralisants anti-Ad26 à la base.

2.3.2. Choix de la posologie dans l'étude de phase III COV3001

Une seule dose du vaccin Covid-19 Janssen à 5×10^{10} pv a été choisie comme schéma final pour l'étude pivot de phase 3 COV3001 en se reposant sur les données intérimaires de COV1001. Ces données montrent que :

- Une seule dose quelle que soit son niveau est suffisamment immunogène entre les participants âgés de ≥ 18 à ≤ 55 ans et âgés de ≥ 65 ans ;
- Les dosages à 5×10^{10} pv et 1×10^{11} pv ont des profils d'immunogénicité comparables ;
- Si le profil de réactogénicité jusqu'à 28 jours après la dose 1 est acceptable pour les 2 dosages, il est plus favorable pour le dosage à 5×10^{10} pv comparé au dosage à 1×10^{11} pv chez les adultes âgés de ≥ 18 à ≤ 55 ans.

2.3.3. Choix du schéma de vaccination à 1 ou 2 doses dans les essais de phase III

Pour l'étude COV3001, un schéma à une seule injection a été sélectionné en se basant sur le taux élevé de répondeurs à la fois en immunité humorale et cellulaire après une dose vaccinale dans l'étude COV1001. La vaccination en une dose était également hautement protectrice contre un challenge SARS-CoV-2 chez le primate non humain (PNH). La possibilité qu'une seule dose du vaccin Covid-19 Janssen entraîne une immunité protectrice chez les humains a été confirmée par des données d'immunobridging entre les titres d'Ac neutralisants sériques provoqués par le vaccin chez les participants de l'étude de phase 1/2 et les titres d'Ac neutralisants chez les PNH vaccinés par le vaccin, associés à une protection contre un challenge par SARS-CoV-2.

La durabilité de l'immunité protectrice potentielle chez l'homme induite par une seule injection par le vaccin Covid-19 Janssen est inconnue. En se basant sur des données générées par les vaccins à

base d'Ad26 dans d'autres programmes, qui montraient une très faible diminution des titres d'Ac induits par la vaccination dans la première année, une supposition d'une durée de l'immunité pour un minimum de 6 mois a été faite.

Ainsi un schéma à 1 injection est évalué dans l'étude COV3001. En parallèle, un schéma à 2 injections est évalué dans l'étude COV3009, dans la mesure où ce schéma pourrait montrer une réponse immune plus élevée et plus durable pouvant résulter en une efficacité plus élevée et/ou une durée de protection plus longue.

Dans les études de phase 1 et 2 (COV1001, COV1002, COV2001), une dose de vaccin Ad26.COV2.S à 5×10^{10} pv a induit une réponse en anticorps neutralisants contre le SARS-CoV-2 détectables à J14 post-vaccination. Chez les participants âgés de 18-55 ans, le taux de répondeurs était de 83 % et de 71 à 100 % chez les sujets de plus de 65 ans.

Les données d'immunogénicité disponibles n'ont pas montré à ce jour d'impact négatif de l'immunité préexistante anti-Ad26 sur les réponses immunes induites par les vaccins après des schémas à dose unique ou multiple.

A J28 post-vaccination, le taux de répondeurs était de 88 à 96 % chez les participants âgés de 18-55 ans et de 93 à 96 % chez les sujets de plus de 65 ans.

Les anticorps détectés en S-ELISA à J 15 (post-dose 1) étaient rapportés chez 73 à 77 % des sujets de plus de 65 ans. A J29 (post-dose 1) ils étaient rapportés chez 99 % des participants âgés de 18-55 ans et 96 % des sujets de plus de 65 ans.

La réponse immunitaire persiste quelles que soient les tranches d'âge et le type d'Ac jusqu'à J85 et J87, suggérant une durabilité de la réponse immunitaire induite.

A J14 une réponse cellulaire CD4+ orientée Th1 est induite respectivement chez 77 % et 63 % des sujets jeunes et âgés, et une réponse cellulaire CD8+ robuste, bien que plus faible chez les sujets âgés.

Au regard des résultats, le candidat vaccin est immunogène après une dose unique avec un dosage de 5×10^{10} pv. La différence de réactogénicité en fonction du dosage administré a conduit à retenir le faible dosage (5×10^{10} pv) pour les essais de phase III.

2.4. Données d'efficacité

2.4.1. Méthodologie de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE)

Tableau 3 : Méthodologie de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE)

Type d'étude (NCT04505722)	Étude pivotale multicentrique, randomisée, en double-aveugle, en groupes parallèles versus placebo (ratio d'allocation 1 :1).
Date, durée et lieux de l'étude	Début du recrutement (1er participant inclus) : 21/09/2020 (suivi prévu jusqu'à 24 mois). Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 22/01/2021. Pays : Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou, États -Unis.
Principaux critères d'inclusion et d'exclusion	<p>Les participants inclus dans l'étude sont des hommes et des femmes âgés de 18 ans ou plus au moment du consentement), qui sont exposés à un risque d'infection mais sans antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 (séronégatifs).</p> <p>En outre, les participants ayant un risque accru des complications de Covid-19 sont inclus (risque défini selon une liste de comorbidités). Le protocole prévoit l'inclusion d'environ 30% de sujets âgés 60 ans et plus et d'environ 20% de sujets âgés de 18 à 39 ans.</p> <p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none">– Sujets adultes (≥ 18 ans) à risque d'infection SARS-CoV-2, c'est-à-dire sujets dont la localisation où les circonstances de vie les exposent à un risque d'infection au SARS-CoV-2 ;– Femmes en âge de procréer ou non et qui remplissent les critères suivants : i) un test de grossesse négatif au moment de la sélection et le jour de la première injection ; ii) une contraception efficace ou une abstinence sexuelle pendant au moins 28 jours avant la première injection ; ii) une contraception continue pendant 3 mois après la vaccination. <p>Les principaux critères d'exclusion étaient :</p> <ul style="list-style-type: none">– Maladie aiguë cliniquement significative ou température supérieure ou égale à 38°C dans les 24 heures précédant l'administration de la première dose du vaccin à l'étude ;– Grossesse (ou intention de grossesse dans les 3 mois) ;– Sujets immunodéprimés ou immunodéficients, asplénie, infection grave récurrente ;– Antécédents d'anaphylaxie, d'urticaire ou d'autres effets indésirables importants nécessitant une intervention médicale après l'administration d'un vaccin ;– Antécédents connus d'infection à SARS-CoV-2 ;– Antécédents de maladie de Parkinson, d'accident vasculaire cérébral, d'hémorragie intracrânienne, d'encéphalopathie et de méningoencéphalite ;– Antécédents de tumeurs malignes dans l'année qui précède la sélection dans l'étude (à l'exception des carcinomes basocellulaires de la peau et des carcinomes in situ de l'utérus, ou d'autres tumeurs solides avec risque minimal de rechute)– Sujets dont une intervention chirurgicale est prévue dans les 12 semaines avant la vaccination et qui seraient en convalescence ;– Antécédents de syndrome de Guillain-Barré. <p>Les participants ayant un risque accru des complications de Covid-19 étaient définis selon la liste de comorbidités suivante :</p> <ul style="list-style-type: none">– Asthme modéré à sévère ;– Maladie pulmonaire chronique (BPCO, emphysème, bronchite chronique), fibrose pulmonaire idiopathique et mucoviscidose ;– Diabète type 1, type 2 ;– Cardiopathie significative (insuffisance cardiaque, coronaropathie, cardiopathie congénitale, cardiomyopathie et hypertension artérielle pulmonaire modérée à sévère) ;– Obésité : IMC ≥ 30 kg/m² ;– Maladie hépatique chronique (dont cirrhose) ;

	<ul style="list-style-type: none"> – Drépanocytose ; – Thalassémie ; – Maladie cérébrovasculaire ; – Trouble neurologique (démence) ; – Insuffisance rénale terminale ; – Transplantation d'organes ; – Cancer ; – Infection VIH (stable ou bien contrôlée (taux de CD4 ≥ 300 cellules/μL, charge virale VIH < 50 copies/mL et traitement stable par antirétroviral depuis au moins 6 mois) ; – Infection par le VHB ; – Apnée du sommeil.
Objectifs	<p>Évaluer l'efficacité vaccinale, le profil de sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité d'un schéma vaccinal en 1 dose du vaccin Covid-19 Janssen (5×10^{10} pv) pour l'immunisation active pour la prévention contre l'infection par le SARS-CoV-2 chez les sujets adultes âgés ≥ 18 ans.</p>
Critères de jugement principaux	<p>Les co-critères d'évaluation principaux étaient la survenue de formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 avec apparition de symptômes à partir de 14 jours (critère 1) et de 28 jours (critère 2) après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2. Les formes de la Covid-19 modérées à sévères/critiques étaient confirmées sur le plan moléculaire par un laboratoire central sur la base d'un résultat positif à l'ARN viral du SARS-CoV-2 en utilisant une technique de PCR (réaction en chaîne par polymérase).</p> <p>Définition d'une forme modérée de Covid-19 : PCR positive ET à tout instant durant la période d'observation jusqu'à disparition des signes et symptômes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Apparition ou aggravation d'un signe ou symptôme suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Fréquence respiratoire ≥ 20 cycles/min ; • Saturation en oxygène anormale mais toujours $> 93\%$; • Preuve clinique ou radiologique de pneumonie ; • Preuve radiologique de thrombose veineuse profonde ; • Essoufflement ou difficultés respiratoires. – Ou apparition ou aggravation de deux signes et symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Fièvre (≥ 38.0 C) ; • Fréquence cardiaque ≥ 90 battements/min ; • Tremblements, frissons, raideur ; • Perte de l'odorat (anosmie) ou du goût (agueusie) ; • Maux de gorge ; • Malaise perte d'appétit, fatigue, faiblesse physique) ; • Maux de tête ; • Toux ; • Douleurs musculaires (myalgies) ; • Symptômes gastrointestinaux (diarrhée, vomissements, nausée, douleur abdominale) ; • Rougeurs, lésions cutanées au niveau des doigts ou des orteils. <p>Définition d'une forme sévère/critique de Covid-19 : PCR positive ET apparition ou aggravation de l'un des signes et symptômes suivants à tout instant durant la période d'observation :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Signes cliniques au repos indiquant une atteinte systémique sévère fréquence respiratoire ≥ 30/minute, fréquence cardiaque ≥ 125/minute, SaO₂ $\leq 93\%$ ou PaO₂/FiO₂ < 300 ; – Insuffisance respiratoire définie par un besoin d'oxygène à haut débit, de ventilation non invasive, de ventilation mécanique, ou ECMO) ; – Preuve d'état de choc (pression systolique < 90 mmHg, pression diastolique < 60 mmHg, nécessitant un traitement vasopresseur ; – Dysfonction significative aigue rénale, hépatique ou neurologique ; – Admission en unité de soins intensifs ; – Décès.

<p>Critères de jugement secondaires</p>	<p>Des analyses complémentaires en sous-groupes ont été planifiées selon l'âge et selon la présence ou non de comorbidités.</p> <p>Survenue de formes sévères/critiques de la Covid-19 confirmées par PCR avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.</p> <p>Survenue de formes de la Covid-19 ayant nécessité une hospitalisation confirmée par PCR avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.</p> <p>Survenue de formes légères de la Covid-19 (fièvre, mal de gorge, malaise, maux de tête, douleurs musculaires, symptômes gastro-intestinaux, toux, congestion thoracique, nez qui coule, respiration sifflante, éruption cutanée, irritation ou écoulement oculaire, ou frissons, sans essoufflement ni dyspnée) confirmées par PCR avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.</p> <p>Survenue de formes symptomatiques de la Covid-19 (formes légères, modérées et sévères/critiques) confirmées par PCR avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.</p> <p>Conversion sérologique entre J29 et J71, 6 mois et 1 an après la vaccination à l'aide d'un test sérologique (mise en évidence d'une infection asymptomatique ou non-détectée)</p> <p>Charge virale du SARS-CoV-2 évaluée par RT-PCR chez les participants atteints de formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 confirmées par PCR à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2.</p>
<p>Population d'analyse</p>	<p>Population PP (<i>Per Protocol</i>) correspond aux participants randomisés séronégatifs à l'inclusion et qui ont reçu une dose de vaccin ou de placebo, et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole (population retenue pour l'analyse principale).</p> <p>Population FAS (<i>Full Analysis Set</i>) correspond à tous les participants randomisés qui ont reçu une dose de vaccin ou de placebo.</p> <p>Population de tolérance correspond à tous les participants randomisés qui ont reçu une dose du vaccin à l'étude.</p>

2.4.2. Description de la population d'étude

Au total, 43 783 personnes ont été randomisées et ont reçu une injection, parmi lesquelles 39 321 ont été incluses dans l'analyse principale de la population PP (19 630 dans le groupe vaccin et 19 691 dans le groupe placebo), dont 38 059 étaient séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et 1 262 avec un statut sérologique inconnu (Tableau 4). Dans la population FAS, 4 217 (9,6 %) sujets étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion : 2 151 (9,8 %) sujets dans le groupe vaccin et 2 066 (9,4 %) dans le groupe placebo. La première analyse intermédiaire a été conduite à partir des données disponibles au 22 janvier 2021, lorsque que la médiane de suivi a atteint 2 mois (58 jours). Au moment de l'analyse, 20 % des participants ont été suivi jusqu'à au moins 70 jours après la vaccination et 2 % jusqu'à au moins 98 jours après la vaccination.

La population d'étude comportait un peu plus d'hommes que de femmes (55,5 % et 44,5 %, respectivement). Parmi les participants, 31 319 avaient entre 18 et 64 ans (environ 80 %), 8 002 étaient âgés de 65 ans et plus (environ 20 %), parmi lesquels 1 448 avaient plus de 75 ans (3,7 %). La majorité des participants vivaient aux États-Unis (46,7 %) et en Amérique latine (40,6 %, dont 6789 au Brésil, 3727 en Colombie, 2816 en Argentine, 1152 au Pérou, 1071 au Chili et 426 au Mexique). Les 4984 participants restants résidaient en Afrique du Sud (12,7 %). Globalement, 62,1 % des participants étaient blancs, 17,2 % étaient noirs ou afro-américains, 8,3 % étaient des amérindiens ou natifs d'Alaska, 3,5 % étaient asiatiques et 0,3 % étaient des Hawaïens ou natifs d'autres îles du Pacifique.

A l'inclusion, 39,9 % des participants présentaient une ou plusieurs comorbidités considérées par les investigateurs comme associées à un risque accru de progression vers une Covid-19 grave. Les comorbidités les plus courantes chez les participants de l'ensemble PP étaient l'obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (27,5 %), l'hypertension (10,3 %), le diabète de type 2 (7,2 %), l'infection par le VIH (2,5 %), les affections cardiaques graves (2,4 %) et l'asthme (1,3 %). Les autres comorbidités étaient présentes chez 1 % ou moins des participants.

Tableau 4 : Étude COV3001 – Résumé des principales caractéristiques sociodémographiques à l'inclusion – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

	Groupe vaccin (N = 19 630) n (%)	Groupe placebo (N = 19 691) n (%)
Sexe		
Masculin	10 924 (55,6)	10 910 (55,4)
Féminin	8 702 (44,3)	8 777 (44,6)
Âge (ans)		
Moyenne (écart-type)	51,1 (15,04)	51,2 (14,97)
Médiane (minimum, maximum)	52,0 (18 ; 100)	53,0 (18 ; 94)
Groupe d'âge		
≥ 18 à 64 ans	15 646 (79,7)	15 673 (79,6)
≥ 65 ans	3 984 (20,3)	4 018 (20,4)
≥ 75 ans	755 (3,8)	693 (3,5)
Ethnie ^a		
Blanc	12 200 (62,1)	12 216 (62,0)
Noir/Afro-américain	3 374 (17,2)	3 390 (17,2)
Asiatique	720 (3,7)	663 (3,4)
Amérindien/natif d'Alaska	1 643 (8,4)	1 628 (8,3)
Hawaïen ou natif d'autres îles du Pacifique	54 (0,3)	45 (0,2)
Autre ^b	1 639 (8,3)	1 749 (8,9)
Comorbidités ^c		
Oui	7 830 (39,9)	7 867 (40,0)
Non	11 800 (60,1)	11 824 (60,0)

^a Certains participants pouvaient être classés dans plus d'une catégorie ; ^b Comprend les participants qui entrent dans plusieurs catégories ou dans une catégorie inconnue, non rapportée ou manquante ; ^c Nombre de participants qui, à l'inclusion, ont une ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de progression vers des formes de Covid-19 sévères/critiques : obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (27,5 %), hypertension (10,3 %), diabète de type 2 (7,2 %), infection par le VIH stable/bien contrôlée (2,5 %), affections cardiaques graves (2,4 %), asthme (1,3 %) et, chez ≤ 1 % des personnes : cancer, maladie cérébrovasculaire, maladie rénale chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, état immunodéprimé (système immunitaire affaibli) suite à une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organe, maladie hépatique, affections neurologiques, fibrose pulmonaire, drépanocytose, thalassémie et diabète de type 1, quel que soit l'âge.

2.4.3. Efficacité vaccinale selon les principaux critères de jugement

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population PP qui correspond aux participants randomisés séronégatifs à l'inclusion et qui ont reçu une dose de vaccin, et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole.

Les co-critères d'évaluation principaux étaient la survenue de formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 confirmées par le laboratoire central, avec apparition de symptômes à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination.

Au moment de l'analyse, 464 cas de Covid-19 de formes modérées et sévères/critiques ont été rapportés à partir de 14 jours après l'administration d'une dose de vaccin ou de placebo, dont 116 dans le groupe vaccin et 348 dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale évaluée à 66,9 % [59,03 ; 73,40]. À partir de 28 jours après la vaccination, 259 cas de Covid-19 de formes modérées et sévères/critiques ont été rapportés, soit une efficacité vaccinale de 66,1 % [55,01 ; 74,80] (Tableau 5).

Chez les participants âgés de 65 ans et plus, l'efficacité vaccinale était de 82,4 % [63,90 ; 92,38] et de 74,0 % [34,40 ; 91,35] à partir de 14 jours et de 28 jours après la vaccination, respectivement, soit une efficacité similaire à celle observée dans la tranche d'âge des 18-64 ans. Aucun cas de Covid-19 après 75 ans n'a été observé dans le groupe vaccin à partir de 14 jours après la vaccination, contre 8 dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale de 100 % [45,90 ; 100,00] dans cette tranche d'âge.

Tableau 5 : Étude COV3001 – Analyse de l'efficacité du vaccin contre les formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité (EV) % [IC95%] ^d
	Cas	Personnes-années	Cas	Personnes-années	
Cas survenus à partir de 14 jours après la vaccination					
Tous les participants	116	3 116,57	348	3 096,12	66,9 % [59,03 ; 73,40]
Participants de 18 à 64 ans	107	2 530,27	297	2 511,23	64,2 % [55,26 ; 71,61]
Participants de 65 ans et plus	9	586,31	51	584,89	82,4 % [63,90 ; 92,38]
Participants de 75 ans et plus	0	107,37	8	99,15	100 % [45,90 ; 100,00]
Cas survenus à partir de 28 jours après la vaccination					
Tous les participants	66	3 102,00	193	3 070,65	66,1 % [55,01 ; 74,80]
Participants de 18 à 64 ans	60	2 518,73	170	2 490,11	65,1 % [52,91 ; 74,45]
Participants de 65 ans et plus	6	583,27	23	580,54	74,0 % [34,40 ; 91,35]
Participants de 75 ans et plus	0	106,42	3	98,06	ND ^a

^a L'efficacité du vaccin n'est pas calculée lorsque moins de 6 cas sont observés pour un critère d'évaluation.

La Figure 1 présente l'incidence cumulée pour les formes modérées à sévères/critiques de Covid-19. L'efficacité vaccinale est constatée environ à partir de 14 jours après la vaccination et à partir de 7 jours pour les formes sévères/critiques (Figure 7 en annexes). L'efficacité vaccinale augmente au cours du temps jusqu'à 56 jours (8 semaines) après la vaccination, puis persiste au-delà, sans que la durée de protection puisse être estimée à ce stade. Au moment de l'analyse, moins de 3 cas sont survenus au-delà de 84 jours après la vaccination, que ce soit dans le groupe vacciné ou dans le groupe placebo, ce qui ne permet pas d'évaluer l'efficacité vaccinale après un temps de suivi plus long. Pour rappel, un suivi de 2 ans est prévu dans cette étude et les données d'immunogénicité montrent un maintien des titres en anticorps quelles que soient les tranches d'âge au moins jusqu'à 12 semaines après la vaccination.

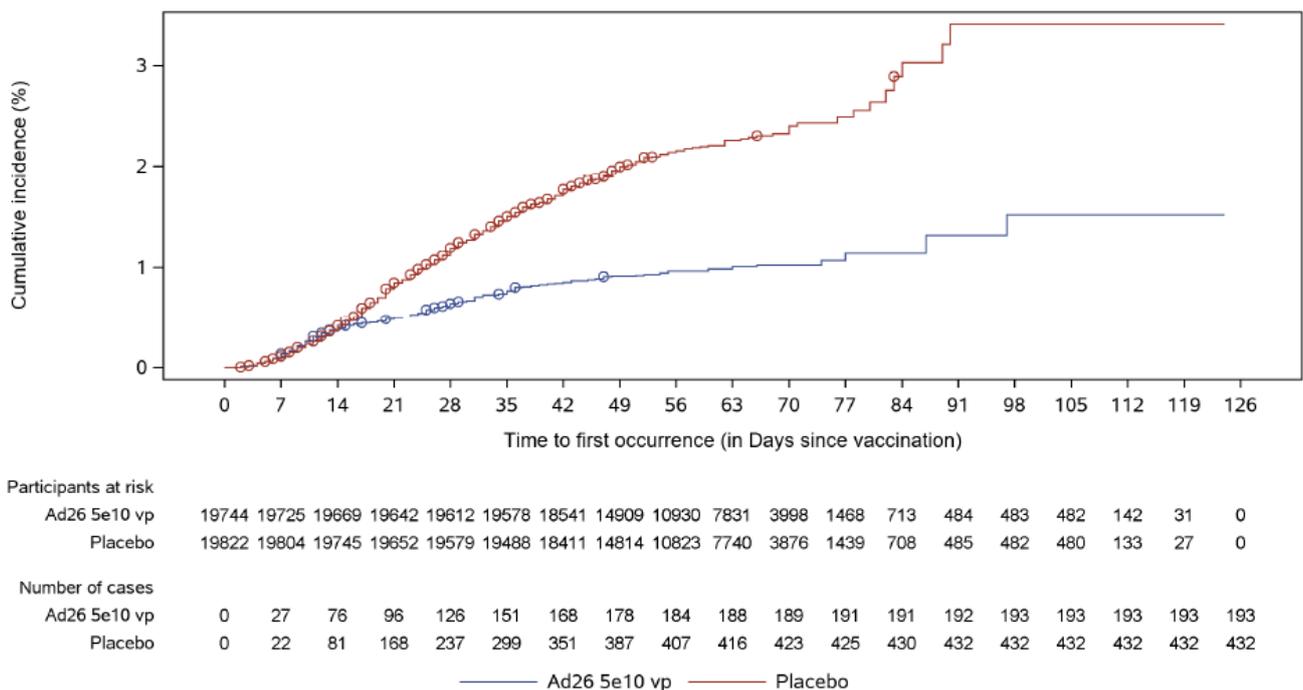


Figure 1 : Étude COV3001 – Incidence cumulée des cas de formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

2.4.4. Analyses exploratoires

En raison du taux d'incidence élevé de Covid-19 au cours de l'étude et du délai nécessaire pour obtenir la confirmation par un laboratoire central (14 jours en moyenne), tous les tests PCR positifs n'ont pas pu être confirmés par un laboratoire central au moment de l'analyse. Sur les 682 cas de formes modérées à sévères/critiques confirmés par un test PCR positif avec apparition de symptômes à partir de 14 jours après la vaccination, seuls 464 ont été confirmés par un laboratoire central (contre 682 cas indépendamment de la confirmation par le laboratoire central). Le niveau de concordance entre les cas confirmés par un test PCR positif indépendamment de la confirmation par un laboratoire central et ceux confirmés par un laboratoire central a été estimé à 90,3 % à partir de l'ensemble des échantillons analysés par un laboratoire central. Le plan d'analyse statistique précisait que seuls les cas de Covid-19 confirmés par un laboratoire central étaient inclus dans les analyses de l'efficacité du vaccin. Toutefois, pour les analyses exploratoires et en sous-groupes, tous les cas de Covid-19 confirmés par un test PCR positif, quelle qu'en soit la source, ont été pris en compte pour augmenter le nombre de cas

et la précision de l'estimation (étant donné le niveau de concordance élevé entre les tests PCR des laboratoires locaux et centraux).

Par ailleurs, les résultats des analyses exploratoires considérant le délai d'au moins 14 jours après la vaccination ont été présentés en priorité dans le rapport (

Tableau 6) car il s'agit du délai considéré dans le protocole initial et qu'il permet d'augmenter le nombre de cas (et ainsi d'estimer plus précisément l'efficacité vaccinale dans les analyses en sous-groupes). Les résultats des analyses exploratoires considérant le second délai d'au moins 28 jours (qui a été ajouté comme un co-critère d'évaluation par un amendement au protocole daté de décembre 2020) sont toutefois présentés en annexes (Tableau 21).

2.4.4.1. Efficacité chez les personnes atteintes de comorbidités

Les comorbidités considérées par les investigateurs comme associées à un risque accru de progression vers une Covid-19 grave sont présentées dans le Tableau 3. L'efficacité vaccinale contre les formes modérées et sévères/critiques de la Covid-19 était similaire chez les participants avec et sans comorbidités (de tous âges).

En considérant l'ensemble des cas de Covid-19 avec une PCR positive (indépendant de la confirmation par le laboratoire central), l'efficacité vaccinale à partir de 14 jours après l'administration d'une dose était de 64,2 % [52,68 ; 73,14] chez les personnes atteintes de comorbidités à l'inclusion et de 67,6 % [59,38 ; 74,30] chez les participants sans comorbidités à l'inclusion (

Tableau 6).

L'efficacité vaccinale était plus faible en considérant le délai d'au moins 28 jours après la vaccination (EV = 58,6 % [40,6 ; 71,6]), toutefois les intervalles de confiance étaient plus larges en raison du nombre de cas moins importants et ne permettent pas de conclure à une baisse d'efficacité à partir de 28 jours (la baisse apparente de l'efficacité vaccinale est probablement le reflet de la baisse globale du nombre de cas).

Malgré des effectifs de cas limités, une efficacité de 65,4 % [33,55 ; 83,08] était observée chez les participants âgés de 65 ans et plus et atteints de comorbidités à l'inclusion (13 cas dans le groupe vaccin *versus* 38 cas dans le groupe placebo). L'efficacité était plus élevée chez les participants âgés de 65 ans et plus sans comorbidités (EV = 90,2 % [68,43 ; 98,08]), mais les intervalles de confiance sont larges et se chevauchent et ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité selon la présence ou non de comorbidités à l'inclusion chez les participants âgés.

Par ailleurs, les patients infectés par le VIH pouvaient être inclus dans l'essai si l'infection était stable/contrôlée (taux de CD4 \geq 300 cellules/ μ L, charge virale <50 copies/mL et traitement par antirétroviral depuis au moins 6 mois). Aucune efficacité n'a pu être observée à ce jour chez les participants infectés par le VIH (5 cas sur 467 dans le groupe vaccin et 5 cas sur 498 dans le groupe placebo), mais le nombre de participants infectés par le VIH à l'inclusion était faible (2,5 % de la population d'étude). Le recul est encore trop limité pour conclure sur l'efficacité du vaccin dans cette population.

2.4.4.2. Efficacité en fonction de la gravité des formes de Covid-19

La gravité des cas de Covid-19 a été définie selon des critères présentés dans le Tableau 3 liés à l'apparition ou à l'aggravation de l'un des signes et symptômes à tout instant durant la période d'observation. L'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de Covid-19 (formes légères à sévères/critiques) était de 66,9 % [59,07 ; 73,37] (

Tableau 6). Au moment de l'analyse, 74 cas de Covid-19 sévères/critiques étaient survenus au moins 14 jours après la vaccination, dont 14 dans le groupe vaccin, soit une efficacité vaccinale de 76,7 % [54,56 ; 89,09].

En prenant en compte l'ensemble des cas de Covid-19 avec une PCR positive (indépendant de la confirmation par le laboratoire central), l'efficacité vaccinale sur les formes de Covid-19 ayant conduit à une hospitalisation (2 cas dans le groupe vaccin, 29 dans le groupe placebo) est estimée à 93,1 % [72,74 ; 99,20]. En outre, le nombre de décès liés à la Covid-19 était encore trop limité pour évaluer l'efficacité vaccinale. Au 22 janvier 2021, 19 décès ont été recensés dans l'étude depuis l'inclusion, dont 3 dans le groupe vaccin (aucun n'étant lié à la Covid-19). Dans le groupe placebo, 5 des 16 décès survenus depuis l'inclusion étaient associés à la Covid-19 (tous sont survenus chez des participants d'Afrique du Sud).

2.4.4.3. Efficacité en fonction des régions du monde

Compte tenu de l'émergence de nouveaux variants dans différentes régions du monde, entre le lancement de l'étude le 21 septembre 2020 et la date de point retenue pour cette analyse intermédiaire du 22 janvier 2021, le séquençage du génome du SARS-CoV-2 des cas confirmés par les laboratoires centraux a été accéléré (Tableau 20 en annexes). Au moment de l'analyse, les résultats du séquençage étaient disponibles pour 512 des 714 cas recensés (71,7 %). Sur l'ensemble de la période de suivi, la séquence de référence était prédominante aux États-Unis (96,4 % des cas séquencés), alors que le variant B.1.351 était prédominant en Afrique du Sud (94,5 %). Au Brésil, le variant P.2 était majoritaire (69,4 %) et tous les autres cas séquencés correspondent à la séquence de référence (30,6 %). Aucun des cas séquencés ne correspondait au variant B.1.1.7 qui a été détecté initialement au Royaume-Uni.

L'efficacité vaccinale contre les formes modérées à sévères/critiques survenant à partir de 14 jours après la vaccination (cas confirmés ou non par le laboratoire central) était comprise entre 52,0 % [30,26 ; 67,44] en Afrique du Sud et 74,4 % [65,00 ; 81,57] aux États-Unis (

Tableau 6). En Amérique latine, l'efficacité vaccinale était de 64,7 % [54,14 ; 73,02] et demeurait globalement similaire entre les pays (malgré des effectifs parfois très limités), en particulier au Brésil (EV = 66,2 % [51,01 ; 77,14]). L'efficacité semblait plus faible en Afrique du Sud, mais les intervalles de confiance sont larges et l'efficacité augmentait lorsque le délai d'au moins 28 jours après la vaccination était considéré (EV = 64,0 % [41,19 ; 78,66]). En outre, l'efficacité du vaccin contre les formes sévères/critiques était similaire et élevée dans les trois grandes régions, y compris en Afrique du Sud (EV = 73,1 % [40,0 ; 89,4]), bien que les intervalles de confiance soient larges en raison du nombre de cas limités pour les États-Unis (EV = 78,0 % [33,1 ; 94,6]) et le Brésil (EV = 81,9 % [17,0 ; 98,1]).

Les niveaux d'efficacité en fonction des grandes régions du monde étaient globalement proches de ceux observés dans la population totale d'analyse, en particulier contre les formes sévères/critiques. L'apparition d'une efficacité protectrice en Afrique du Sud semble être plus tardive que dans les autres pays, et l'efficacité vaccinale augmente avec le temps. Ces données d'efficacité en fonction des grandes régions du monde suggèrent que les niveaux d'efficacité sont proches selon les variants sud-africains et brésiliens, mais ne permettent pas d'estimer l'efficacité contre les autres variants, en particulier contre le variant B.1.1.7 SARS-CoV-2 qui a émergé au Royaume-Uni.

2.4.4.4. Efficacité contre les infections par le SARS-CoV-2 asymptomatiques ou non-détectées

Un participant était considéré comme ayant développé une infection asymptomatique ou non-détectée par le SARS-CoV-2 s'il ne remplissait pas les critères de suspicion de Covid-19 sur la base des signes et symptômes (la veille, le jour même ou à tout moment après le test PCR ou sérologique positif), ET avait obtenu i) un test PCR ou moléculaire positif au SARS-CoV-2 (à partir de tout échantillon disponible), ii) OU un test sérologique positif à J71 (séroconversion pour les anticorps dirigés contre la protéine N du SARS-CoV-2 évaluée par le test Elecsys®). La séropositivité a été évaluée à J1 (avant la vaccination), J29 (28 jours après la vaccination) et à jour 71. Avec cette définition, certains participants ont pu être considérés à tort comme asymptomatiques s'ils ont eu des symptômes deux jours ou plus avant le test PCR ou sérologique. Des analyses exploratoires incluant uniquement les participants qui n'ont pas eu de symptômes de Covid-19 depuis le début du suivi ont été réalisées et les résultats sont présentés ci-dessous. Au moment de l'analyse, les résultats du test sérologique à J71 étaient disponibles pour 2 650 participants, soit 6,7 % de la population d'analyse.

Au total, 48 participants ont développé une infection asymptomatique ou non-détectée par le SARS-CoV-2 entre le J29 et J71 après la vaccination, dont 10 dans le groupe vaccin et 38 dans le groupe placebo, soit une efficacité du vaccin de 74,0 % [46,8 ; 88,4]. Les résultats étaient similaires lorsque seul le résultat du test sérologique prévu au protocole à J71 était utilisé pour identifier les cas (EV = 74,2 % [47,1 ; 88,6]).

Bien que ces résultats suggèrent une potentielle efficacité contre les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 à partir de 29 jours après la vaccination, ils doivent être interprétés avec précaution car le suivi est encore limité et les résultats du test sérologique réalisé à J71 étaient disponibles pour une faible proportion de participants au moment de l'analyse.

2.4.4.5. Impact de la vaccination sur la charge virale de SARS-CoV-2

Une quantification de la charge virale du SARS-CoV-2 a été réalisée dans des prélèvements salivaires et nasopharyngés chez des participants atteints de formes modérées à sévères/critiques de Covid-19 afin d'évaluer de façon exploratoire l'effet du vaccin sur la charge virale au moment du diagnostic et après et sur la durée de la positivité de la charge virale. Au moment de l'analyse, seule une partie des échantillons ont été analysés, donc l'évolution de la charge virale jusqu'à la fin de l'infection n'est

disponible que pour un nombre limité de cas de Covid-19 (100 participants du groupe vaccin et 274 participants du groupe placebo).

Les résultats disponibles à ce stade n'ont pas mis en évidence de différence significative de charge virale du SARS-CoV-2 entre le groupe vaccin et le groupe placebo chez les participants ayant déclaré une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 à partir de 14 jours après la vaccination, que ce soit globalement ($p=0,456$) ou au cours de l'épisode (Figure 8 en annexes). Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, compte tenu du nombre limité d'échantillons disponibles au moment de l'analyse.

Tableau 6 : Étude COV3001 – Analyses exploratoires de l'efficacité du vaccin évaluée à partir de 14 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité (EV) % [IC95%]
	Cas	Personnes-années	Cas	Personnes-années	
Efficacité en fonction de la gravité des cas de Covid-19					
Formes symptomatiques	117	3 116,46	351	3 095,92	66,9 % [59,07 ; 73,37]
Formes sévères/critiques	14	3 125,05	60	3 122,03	76,7 % [54,56 ; 89,09]
Formes modérées	102	3 116,57	288	3 096,12	64,8 % [55,75 ; 72,21]
Formes légères	1	3 116,46	3	3 095,92	ND ^a
Formes ayant conduit à une hospitalisation ^b	2	3125,82	29	3125,09	93,1 % [72,74; 99,20]
Efficacité chez les personnes avec ou sans comorbidités à l'inclusion ^b					
Avec comorbidités	70	1138,79	194	1130,89	64,2 % [52,68 ; 73,14]
Sans comorbidités	103	1975,09	315	1958,17	67,6 % [59,38 ; 74,30]
Participants infectés par le VIH	5	69,13	5	72,42	-4,8 % [-355,2 ; 75,89]
Efficacité en fonction des régions du monde ^b					
Amérique latine (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Pérou)	79	1322,23	223	1318,53	64,7 % [54,14 ; 73,02]
États-Unis	51	1414,03	196	1391,33	74,4 % [65,00 ; 81,57]
Afrique du sud	43	377,62	90	379,20	52,0 % [30,26 ; 67,44]
Efficacité sur les formes asymptomatiques et/ou non-détectées mesurée à partir de 28 jours (J29) et jusqu'à 70 jours (J71) après la vaccination (seuls les participants qui n'ont pas eu de symptômes de Covid-19 depuis le début du suivi sont pris en compte dans cette analyse) ^c					
Test PCR et/ou sérologique (J71)	10	3098,0	38	3061,5	74,0 % [46,81 ; 88,44]
Uniquement test sérologique (J71)	10	310,9	37	296,6	74,2 % [47,13 ; 88,57]

^a L'efficacité du vaccin n'est pas calculée lorsque moins de 6 cas sont observés pour un critère d'évaluation ; ^b Analyse prenant en compte tous les cas de Covid-19 confirmés par une PCR positive (indépendamment de la confirmation par le laboratoire central) ; ^c Un participant était considéré comme ayant une infection asymptomatique ou non-détectée par le SARS-CoV-2 s'il ne remplissait pas les critères de suspicion de Covid-19 sur la base des signes et symptômes (seuls les participants qui n'ont pas eu de symptômes de Covid-19 depuis le début du suivi sont pris en compte dans cette analyse), ET avait obtenu i) un test PCR positif au SARS-CoV-2 (à partir de tout échantillon disponible), ii) OU un test sérologique positif à J71 (séroconversion pour les anticorps dirigés contre la protéine N du SARS-CoV-2 évaluée par le test Elecsys®).

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin Covid-19 Janssen sont issues de la première analyse intermédiaire réalisée à partir des données disponibles au 22 janvier 2021 de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE) conduit aux États-Unis, en Amérique latine et en Afrique du Sud. Au total, 43 783 adultes de 18 ans et plus, y compris des adultes de 65 ans et plus, ont été randomisés et ont reçu une injection, parmi lesquels 39 321 ont été inclus dans l'analyse principale (19 630 dans le groupe vaccin et 19 691 dans le groupe placebo).

Après un suivi médian de 2 mois après la vaccination, l'efficacité du vaccin Covid-19 Janssen est démontrée sur :

- les formes symptomatiques de Covid-19 (incluant les formes légères) survenues à partir de 14 jours après la vaccination (66,9 % [59,07 ; 73,37]) ;
- les formes modérées à sévères/critiques de Covid-19 confirmées sur le plan moléculaire survenant à partir de 14 jours (66,9 % [59,03 ; 73,40]) ou de 28 jours (66,1 % [55,01 ; 74,80]) après la vaccination chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion. L'efficacité vaccinale selon ces deux critères de jugement principaux est démontrée y compris chez les participants âgés de 65 ans et plus et chez les participants atteints de comorbidités considérées par les investigateurs comme associées à un risque accru de progression vers une forme grave.

L'efficacité vaccinale est constatée environ à partir de 14 jours après la vaccination, augmente jusqu'à 8 semaines après la vaccination, puis persiste au-delà, sans que la durée de protection puisse être estimée à ce stade (20 % des participants ont été suivi jusqu'à au moins 70 jours après la vaccination et 2 % jusqu'à au moins 98 jours après la vaccination). Une efficacité plus élevée a été observée à partir de 14 jours après la vaccination sur les formes sévères/critiques (76,7 % [54,56 ; 89,09]) et sur les formes ayant nécessité une hospitalisation (93,1 % [72,74 ; 99,20]).

Les niveaux d'efficacité en fonction des grandes régions du monde (États-Unis, Afrique du Sud, Amérique latine) étaient globalement proches de ceux observés dans la population totale d'analyse, en particulier sur les formes sévères/critiques de la Covid-19. En Afrique du Sud, où le variant B.1.351 était prédominant (94,5 % des cas), l'apparition d'une efficacité protectrice semble être plus tardive que dans les autres pays, et l'efficacité vaccinale augmente avec le temps : 52,0 % [30,26 ; 67,44] à partir de 14 jours et 64,0 % [41,19 ; 78,66] à partir de 28 jours après la vaccination. Ces données d'efficacité en fonction des grandes régions du monde suggèrent que les niveaux d'efficacité sont proches selon les variants sud-africains et brésiliens, mais ne permettent pas d'estimer l'efficacité contre le variant B.1.1.7 qui a émergé au Royaume-Uni.

Les résultats des analyses exploratoires sur les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 survenues à partir de 29 jours après la vaccination et repérées à partir de données sérologiques montrent une efficacité vaccinale de 74,2 % [47, 1 ; 88,6], comparable à celle observée sur les formes symptomatiques. Bien que ces premiers résultats soient très encourageants, ils doivent être interprétés avec précaution car le suivi est encore limité et les résultats du test sérologique réalisé à J71 utilisé pour cette analyse exploratoire étaient disponibles pour une faible proportion (6,7 %) de participants au moment de l'analyse.

2.5. Données de tolérance

2.5.1. Populations d'analyse

Le profil de tolérance du vaccin Covid-19 Janssen s'appuie principalement sur l'analyse du 22 janvier 2021 de la phase III (COV3001) menée aux États-Unis, en Amérique du sud et en Afrique-du-Sud.

L'analyse de la réactogénicité locale et systémique à 7 jours après la vaccination ainsi que l'analyse des événements indésirables de déclaration non sollicitée jusqu'à 28 jours après la vaccination ont été réalisées sur un sous-ensemble tolérance (*safety set*) constitué de 6 736 participants (3 356 dans le groupe vaccin et 3 380 dans le groupe placebo). Le profil démographique était généralement similaire dans le sous-ensemble tolérance et dans la population FAS, à l'exception de l'ethnicité, de l'origine géographique et du statut sérologique au départ. En effet, la proportion de participants blancs était de plus importante dans le sous-ensemble tolérance (83,4 %) que dans celui du FAS (58,7 %). La proportion de participants du Brésil était plus importante dans le sous-ensemble sécurité (38,5 %) que dans celui du FAS (16,6 %). La proportion des participants qui étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion était plus faible dans le sous-ensemble tolérance (4,5%) par rapport au FAS (9,6%). En outre, le profil des participants présentant des comorbidités était également généralement similaire, à l'exception d'un IMC médian plus élevé chez les participants présentant au moins une comorbidité (19).

L'analyse des événements indésirables graves et des décès sont réalisées sur l'ensemble de la population FAS, soit 43 783 participants (21 895 dans le groupe vaccin et 21 888 dans le groupe placebo).

2.5.2. Réactogénicité – sous-ensemble tolérance

Les événements indésirables locaux et systémiques de déclaration sollicitée (réactogénicité) sont recueillis par le biais d'un journal électronique comprenant l'évaluation des réactions locales aux sites d'injection (douleur, érythème et gonflement) et les réactions systémiques (fatigue, maux de tête, myalgie, nausée et fièvre), qui seront enregistrés à partir du moment de la vaccination jusqu'à 7 jours.

2.5.2.1. Événements indésirables locaux de déclaration sollicitée

L'EI local de déclaration sollicitée le plus fréquent (48,7 % soit 1634/3356 dans le groupe vaccin) était des douleurs au site d'injection. La douleur sur le site d'injection durait environ 2 jours après la vaccination (Figure 2). Tous les EI locaux de déclaration sollicitée étaient transitoires et se sont résolus dans les 1 à 2 jours.

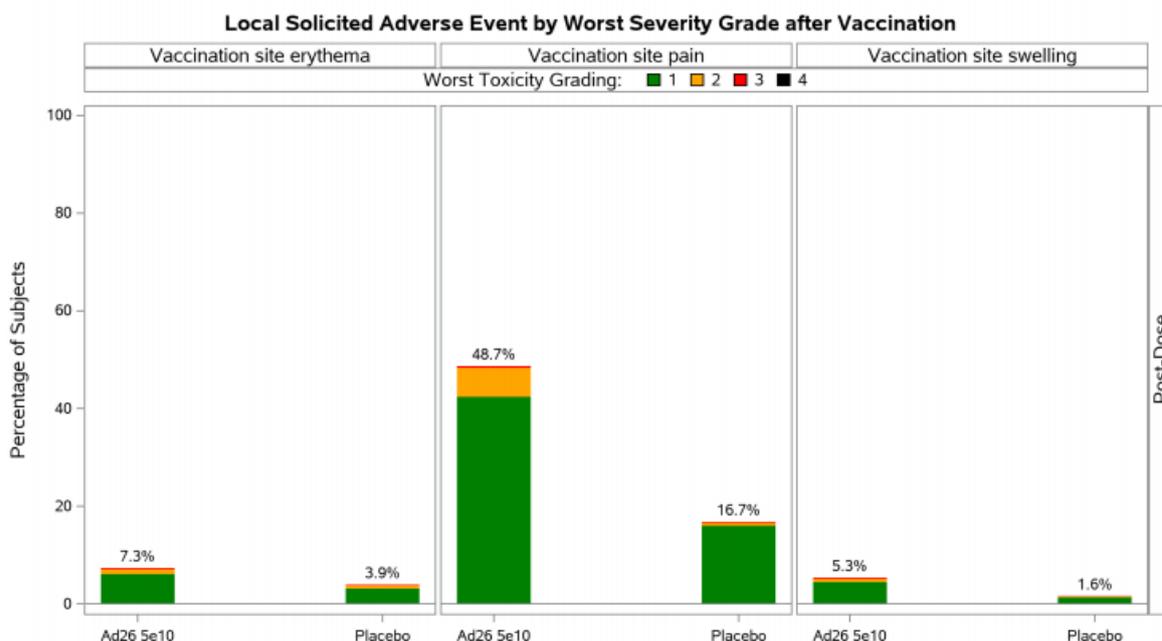


Figure 2 : EI locaux sollicités – sous-ensemble tolérance

Ces EI étaient majoritairement de grade 1 et 2. Des EI locaux de déclaration sollicitée de grade 3 sont survenus chez 0,7 % (23/3356) des sujets du groupe vaccin, l’EI local le plus souvent de niveau 3, était la douleur au point d’injection (<0,5 % des participants du groupe vaccin). Aucun EI de grade 4 n’a été rapporté.

Événements indésirables de déclaration sollicitée par tranche d’âge

En général, une fréquence plus faible était constatée pour tous les EI locaux de déclaration sollicitée dans la population plus âgée, y compris l’EI local le plus fréquent, la douleur au point d’injection (29,6 % des participants âgés de ≥65 ans contre 54,3 % des participants âgés de ≥18 à <65 ans) (Tableau 7).

Tableau 7 : Nombre de sujets présentant des effets indésirables locaux de déclaration sollicitée par sous-groupes d’âge, sous-ensemble tolérance

	18-64 ans		65 ans et plus	
	Vaccin (n=2593)	Placebo (n=2594)	Vaccin (n=763)	Placebo (n=786)
Total (sujet avec ≤1 EI)	1444 (55,7%)	505 (19,5%)	243 (31,8%)	153 (19,5%)
– Dont grade 3	19 (0,7%)	4 (0,2%)	4 (0,5%)	2 (0,3%)
Érythème	210 (8,1%)	103 (4,0%)	35 (4,6%)	28 (3,6%)
– Dont grade 3 ¹	6 (0,2%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	0
Douleur au point d’injection	1408 (54,3%)	439 (16,9%)	226 (29,6%)	126 (16,0%)
– Dont grade 3 ²	8 (0,3%)	0	3 (0,4%)	2 (0,3%)
Œdème	160 (6,2%)	39 (1,5%)	18 (2,4%)	14 (1,8%)
– Dont grade 3 ¹	6 (0,2%)	2 (0,1%)	1 (0,1%)	0

¹Surface > 100mm

²Utilisation d’analgésique narcotique, incapacité d’effectuer des activités de la vie quotidienne

Événements indésirables de déclaration sollicitée selon la sérologie à l'inclusion

La fréquence des EI locaux de déclaration sollicitée était similaire chez les participants qui étaient séronégatifs pour SARS-CoV-2 à l'inclusion par rapport aux participants qui étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 (50,1 % et 54,5 %, respectivement) dans le groupe vaccin.

2.5.2.2. Événements indésirables systémiques

Dans les 7 jours post-vaccination, la fréquence des EI systémiques de déclaration sollicitée était supérieure dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo.

Les EI systémiques de déclaration sollicitée les plus fréquents (plus de 30 %) étaient les céphalées, la fatigue, et la myalgie. Les autres EI systémiques sollicités rapportés chez moins de 10 % des participants du groupe vaccin étaient des nausées et de la fièvre (Figure 3).

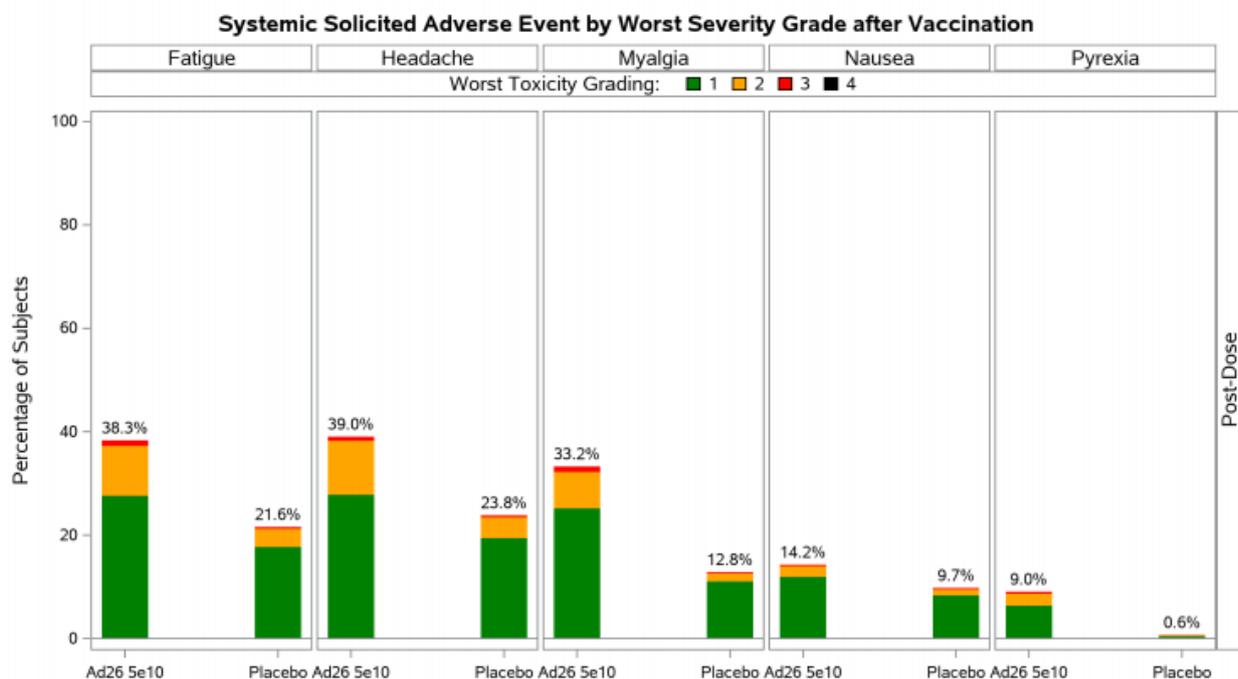


Figure 3 : EI systémiques de déclaration sollicitée – sous-ensemble tolérance

Ces EI étaient majoritairement de grade 1 et 2. Des EI systémiques de déclaration sollicitée de grade 3 sont survenus chez 1,8 % (61/3356) des sujets du groupe vaccin. Aucun EI de grade 4 n'a été rapporté.

La fatigue et la myalgie étaient les EI systémiques de déclaration sollicitée de grade 3 les plus fréquents (1,0 %) au cours de la période de post-vaccination de 7 jours.

La plupart des EI systémiques de déclaration sollicitée étaient de nature transitoire et avaient une durée médiane de 1 à 2 jours après la vaccination par le vaccin Covid-19 Janssen. Plus de la moitié (67 %) des sujets présentant de la fièvre ont eu recours à des antipyrétiques.

Événements indésirables de déclaration sollicitée par tranche d'âge

En général, la fréquence des EI systémiques de déclaration sollicitée était plus faible dans la population plus âgée, y compris l'EI systémique le plus fréquent, les maux de tête (24,5% des participants âgés de ≥65 ans contre 43,2 % des participants âgés de ≥18 à <65 ans) (Tableau 8).

Tableau 8 : Nombre de sujets présentant des effets indésirables locaux sollicités par sous-groupes d'âge, sous-ensemble tolérance

	18-64 ans		65 ans et plus	
	Vaccin (n=2593)	Placebo (n=2594)	Vaccin (n=763)	Placebo (n=786)
Total (sujet avec ≤1 EI)	1546 (59,6%)	941 (36,3%)	307 (40,2%)	247 (31,4%)
– Dont grade 3	52 (2,0%)	12 (0,5%)	9 (1,2%)	9 (1,1%)
Fatigue	1069 (41,2%)	574 (22,1%)	217 (28,4%)	155 (19,7%)
– Dont grade 3 ¹	28 (1,1%)	4 (0,2%)	7 (0,9%)	5 (0,6%)
Maux de tête	1121 (43,2%)	649 (25,0%)	187 (24,5%)	156 (19,8%)
– Dont grade 3 ¹	20 (0,8%)	5 (0,2%)	3 (0,4%)	4 (0,5%)
Myalgie	955 (36,8%)	331 (12,8%)	160 (21,0%)	101 (12,8%)
– Dont grade 3 ¹	29 (1,1%)	1 (<0,1%)	3 (0,4%)	5 (0,6%)
Nausée	398 (15,3%)	248 (9,6%)	80 (10,5%)	81 (10,3%)
– Dont grade 3 ²	3 (0,1%)	3 (0,1%)	3 (0,4%)	3 (0,4%)
Fièvre	284 (11,0%)	16 (0,6%)	18 (2,4%)	4 (0,5%)
– Dont grade 3 ³	7 (0,3%)	0	1 (0,1%)	0

¹ Utilisation d'analgésique narcotique, incapacité d'effectuer des activités de la vie quotidienne ; ² Incapacité d'effectuer des activités de la vie quotidienne ; ³ Fièvre ≥39.0 to ≤40.0°C

Événements indésirables de déclaration sollicitée selon la sérologie à l'inclusion

La fréquence des EI systémiques de déclaration sollicitée était similaire chez les participants qui étaient séronégatifs pour SARS-CoV-2 (55,4 %) à l'inclusion par rapport aux participants qui étaient séropositifs (50,6 %).

2.5.3. Événements indésirables de déclaration non sollicitée – sous ensemble tolérance

Dans les 28 jours post-vaccination, il n'y avait pas de différence apparente entre la fréquence des EI de déclaration non sollicitée du groupe vaccin et celle du groupe placebo. Les proportions de participants présentant des EI de déclaration non sollicitée étaient de 13,1 % (440/3356) et 12,0 % (407/3 380) dans les groupes vaccin et placebo, respectivement.

Les EI les plus fréquemment rapportés étaient les maux de tête, la fatigue, la myalgie et la douleur au site de vaccination, qui ont également été enregistrés comme des EI sollicités.

Ces EI étaient majoritairement de grade 1 et 2. Des EI de déclaration non sollicitée de grade 3 ont été rapportés pour 0,6 % (19/3 356) des sujets du groupe vaccin et 0,6 % (18/3 380) des sujets du groupe placebo (Tableau 9).

Tableau 9. Évènements indésirables de déclaration non sollicitée chez plus de > 1% des participants du groupe vaccin dans les 28 jours suivants la vaccination, sous-ensemble tolérance

	Vaccin		Placebo	
	Tous grades N = 3 356 n (%)	≥ Grade 3 N = 3 356 n (%)	Tous grades N = 3 3380 n (%)	≥ Grade 3 N = 3 380 n (%)
Troubles généraux	211 (6,3)	5 (0,1)	134 (4,0)	2 (0,1)
– Frissons	67 (2,0)	1 (< 0,1)	19 (0,6)	0
– Fatigue	64 (1,9)	1 (< 0,1)	77 (2,3)	1 (< 0,1)
Douleur au site d'injection	42 (1,3)	1 (< 0,1)	22 (0,7)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	103 (3,1)	3 (0,1)	89 (2,6)	4 (0,1)
Myalgies	49 (1,5)	0	58 (1,7)	2 (0,1)
Arthralgies	35 (1,0)	1 (< 0,1)	24 (0,7)	2 (0,1)
Troubles du système nerveux	98 (2,9)	3 (0,1)	108 (3,2)	5 (0,1)
Céphalées	72 (2,1)	1 (< 0,1)	82 (2,4)	1 (< 0,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	93 (2,8)	3 (0,1)	88 (2,6)	4 (0,1)
Congestion nasale	40 (1,2)	1 (< 0,1)	38 (1,1)	2 (0,1)
Toux	33 (1,0)	1 (< 0,1)	33 (1,0)	0
Troubles gastro-intestinales	87 (2,6)	2 (0,1)	90 (2,7)	2 (0,1)
Diarrhées	33 (1,0)	2 (0,1)	35 (1,0)	0
Infections	57 (1,7)	3 (0,1)	87 (2,6)	6 (0,2)

La fréquence des EI de déclaration non sollicitée qui ont été considérés comme liés au vaccin par l'investigateur était plus élevée chez les participants du groupe vaccin (55 % (242/440)) que chez les participants du groupe placebo (37,8 % (154/407)). Parmi les EI de déclaration non sollicitée de grade 3, la plupart étaient des évènements de réactogénicité (Tableau 10).

Tableau 10 : Nombre de sujets présentant des événements indésirables de déclaration non sollicitée de grade 3 ou plus et considérés comme liés à l'injection du produit, sous-ensemble tolérance

	Vaccin (n=3356)	Placebo (n=3380)
Total (sujet avec ≤ 1 EI de déclaration non sollicitée de grade 3 et lié à l'injection du produit)	5 (0,1%)	1 (<0,1%)
Troubles généraux	3 (0,1%)	0
Frissons	1 (<0,1%)	0
Fatigue	1 (<0,1%)	0
Malaise	1 (<0,1%)	0
Troubles gastro-intestinaux	1 (<0,1%)	0
Diarrhée	1 (<0,1%)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Douleur aux extrémités	1 (<0,1%)	0
Arthralgie	0	1 (<0,1%)
Troubles du système nerveux	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
Maux de tête	1 (<0,1%)	0
Vertiges	0	1 (<0,1%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	0	1 (<0,1%)
Congestion nasale	0	1 (<0,1%)
Éternuements	0	1 (<0,1%)
Difficulté à respirer	0	1 (<0,1%)

2.5.4. Événements indésirables graves (EIG) – population FAS

Les événements indésirables graves ont été étudiés, à la date du 22 janvier 2021, sur l'ensemble de la population d'analyse (FAS) constituée de 21 895 participants dans le groupe vaccin et 21 888 participants dans le groupe placebo. Un total de 227 participants dont 90 (0,4 %) dans le groupe vaccin et 137 (0,6 %) dans le groupe placebo ont déclaré un ou plusieurs EIG. Le déséquilibre du nombre de EIG est lié à la prise en compte des cas de Covid-19. En effet après exclusion des EIG contenant les termes : « Covid-19, asymptomatique Covid-19, Covid-19 suspecté, pneumonie Covid-19 et SARS-CoV-2 positif », 83 (0,4 %) participants au total ont déclaré au moins 1 EIG dans le groupe vaccin versus 96 (0,4 %) participants dans le groupe placebo, ne montrant aucun déséquilibre des EIG entre les deux groupes (Annexe 7).

Parmi les 227 participants, 9 (<0,1 %) participants ont déclaré un total de 10 EIG qui étaient considérés comme liés au produit expérimental par l'investigateur et/ou le promoteur de l'étude, sauf indication contraire (Tableau 11).

Tableau 11 : EIG liés à la vaccination par l'investigateur

Groupe	Âge/sexe	Comorbidité à l'inclusion	Libellé de l'événement	Jour post-vaccination	Durée (jours) / résolu	Grade
Vaccin	68/H	Oui	Péricardite	17	5 / Oui	Grade 4
	62/H	Oui	Paralysie faciale	3	43 / Oui	Grade 2
	30/H	Non	Radiculite brachiale	1	75 / Non	Grade 3
	60/F	Non	Syndrome de Guillain-Barré	16	29 / Non	Grade 4
	35/H	Oui	Syndrome post-vaccination(réactogénicité)	2	3 / Oui	Grade 3
	43/H	Oui	Paralysie faciale	16	24 / Oui	Grade 2
	42/H	Non	Hypersensibilité de type IV	3	31 / Oui	Grade 3
Pla-cebo	44/H	Non	Thrombose veineuse profonde	6	42 / Oui	Grade 4
	69/H	Oui	Infection par le virus Epstein-Barr Flutter atrial	14	28 / Oui	Grade 3
				21	3 / Oui	Grade 3

Sur ces 10 EIG liés à l'injection du produit expérimental, 7 ont été signalés chez 7 participants du groupe vaccin dont :

- un syndrome de Guillain-Barré de grade 4 a été signalé chez un participant 16 jours après la vaccination. Le participant a été hospitalisé suite à une aggravation de ses symptômes dorsaux et de myalgies bilatérales des membres inférieures, d'une diplopie et de légers maux de tête. Cet événement n'était pas résolu après 29 jours ;
- une péricardite de grade 4 a été signalée chez un participant environ 17 jours après la vaccination et s'est résolue dans les 5 jours suivant la prise en charge à l'hôpital ;
- une radiculite brachiale de grade 3 nécessitant une prise en charge en service des urgences avec dysesthésie a été signalée chez un participant avec apparition immédiate après la vaccination, le diagnostic de névrite brachiale a été écarté par le promoteur après évaluation, une douleur au point d'injection devenait le diagnostic le plus probable. L'événement n'était pas résolu après 75 jours ;
- un syndrome post-vaccinal de grade 3 a été signalé chez un participant deux jours après la vaccination. Le patient a développé un malaise généralisé, une faiblesse, une myalgie, un manque de respiration, maux de tête, sensation d'engourdissement et de picotement dans les membres supérieurs, douleurs thoraciques et fièvre à partir du 2^{ème} jour suivant la vaccination. Le participant a été hospitalisé pour une faiblesse généralisée. Le participant présentait de la fièvre (39,4°C), une hypertension (129/103 mmHg) et une élévation de la fréquence cardiaque (112 bpm). Il n'y a pas eu d'hypoxie. Lors de l'examen, il s'était plaint d'une sensibilité diffuse dans les extrémités. Aucune anomalie n'a été constatée à l'examen neurologique. Parmi les résultats anormaux obtenus en laboratoire, on note une légère élévation de la créatine kinase attribuée à une myosite légère. Les tests de laboratoire se sont révélés négatifs pour le Covid-19, la grippe et le VRS. Les symptômes étaient résolus au quatrième jour (19). Sur la base de la symptomatologie, l'évènement a été classé comme un événement de réactogénicité du vaccin (asthénie) par le promoteur, l'évènement a été résolu dans un délai de 3 jours ;
- une hypersensibilité de type IV de grade 3 a été signalée chez un participant 3 jours après la vaccination. Le participant a développé une éruption cutanée et un érythème 2 jours après la

- vaccination, se poursuivant par une urticaire généralisée, avec angioœdème des lèvres, et constriction de la gorge (résolutif après traitements médicamenteux) ;
- une paralysie faciale périphérique de grade 2 (*Bell's palsy*) a été signalée chez un participant environ 3 jours après (résolutif) ;
 - un autre cas de paralysie faciale périphérique de grade 2 (*Bell's palsy*) a été signalée chez un participant environ 16 jours après avoir été vacciné (résolutif).

Sur ces 10 EIG liés, 3 ont été signalés chez 2 participants du groupe placebo :

- une thrombose veineuse profonde (TVP) de grade 4 a été signalée chez un participant 6 jours après l'administration du vaccin (résolutif) ;
- une infection par le virus Epstein-Barr (EBV) et un flutter auriculaire, les deux de grade 3, ont été signalés dans le même participant 14 et 21 jours après la vaccination, respectivement (résolutifs).

2.5.5. Les décès – population FAS

À la date du 22 janvier 2021, au total, 19 décès ont été signalés, dont 3 dans le groupe vaccin et 16 dans le groupe placebo, tous considérés comme sans rapport avec l'administration du produit de l'étude (vaccin ou placebo) par l'investigateur. Sur les 16 décès signalés dans le groupe placebo, 6 ont été confirmés²⁵ comme étant associés à la Covid-19 dans la population FAS²⁶. Il n'y a eu aucun décès associé à la Covid-19 dans le groupe vaccin.

Dans le groupe vaccin, les 3 décès ont été causés par respectivement un abcès pulmonaire, une pneumonie (non liée à la Covid-19), et un décès de cause inconnue.

Dans le groupe placebo, les 16 décès ont été causés par respectivement un suicide, un infarctus du myocarde, une *overdose* accidentelle (overdose de drogues illicites), un malaise associé à un diabète, une insuffisance cardiaque, une suspicion de Covid-19, Covid-19 (5 décès), une pneumonie non liée à la Covid-19 (2 décès), et 3 décès de cause inconnue.

Pour information, à la date du 5 février 2021, 25 décès ont été signalés dans l'étude (5 pour le vaccin, 20 pour le placebo). Ces décès rapportés représentent des taux similaires à ceux de la population générale et incluent 7 décès dans le groupe placebo dus à une infection par Covid-19 (19).

2.5.6. Événements indésirables d'intérêt – population FAS

Réactions d'hypersensibilité

Il n'y avait pas de différence apparente entre la fréquence de réaction d'hypersensibilité dans le groupe vaccin et celle du groupe placebo. Au total, 0,4% (77/21895) des participants ont rapporté un EI d'hypersensibilité dans le groupe vaccin contre 0,3% (65/21888) dans le groupe placebo.

Les EI les plus fréquemment signalés dans le cadre de l'étude SMQ (standard MedDRA query) "réactions allergiques non anaphylactiques" étaient des rashes cutanés (35 participants dans le groupe vaccin, 23 dans le groupe placebo), urticaire (8 participants dans le groupe vaccin, 5 dans le groupe

²⁵ Pour les décès pour lesquels aucun résultat du test RT-PCR pour le SRAS-CoV-2 n'était disponible, la probabilité des effets indésirables graves mortels associés au Covid-19 ont été évalués sur la base des informations disponibles (récits de l'enquêteur, données de laboratoire et symptômes cliniques signalés) avec la définition de cas Covid-19 de l'OMS (événements Covid-19 suspects, probables, confirmés [et non pas décès]). Parmi les 16 décès dans le groupe placebo, 8 ont été classés comme "Non Covid-19", 2 ont été classés comme "Covid-19 probable" et 6 comme "Confirmé Covid-19". Cette évaluation est cohérente avec les résultats de la base de données cliniques en termes de gravité de Covid-19 dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo

²⁶ Un décès lié à la Covid-19 a été rapporté chez un participant ayant une PCR positive au SARS-CoV-2 à l'inclusion

placebo) et l'hypersensibilité (9 participants dans le groupe vaccin, 6 dans le groupe placebo). Les manifestations d'urticaire et de rash cutané ont été considérées comme probablement liées au vaccin. Aucun des cas ne répondait à une anaphylaxie selon les critères de la *Brighton Collaboration*. Un cas d'hypersensibilité allergique de type IV dans le groupe vaccin, qui est survenu 3 jours après la vaccination, a été considéré comme un EIG lié à la vaccination par l'investigateur et le promoteur (le cas ne répond pas à la définition de la Brighton Collaboration pour l'anaphylaxie). A partir du 3^{ème} jour suivant la vaccination, accompagnée d'une des symptômes de fatigue, de myalgie et d'arthralgie. Le participant a présenté un angio-œdème des lèvres ainsi qu'une sensation de gorge qui démange et se serre, mais pas d'hypoxie ni de détresse respiratoire (19). Il n'y a pas eu d'autre cas d'allergie grave en relation temporelle étroite avec le vaccin.

L'Annexe 8 présente l'ensemble les événements d'intérêt concernant les troubles du système immunitaire dont les réactions allergiques.

Dans une étude en ouvert portant sur plus de 75 000 participants en Afrique-du-Sud, un cas d'anaphylaxie non fatale a été rapporté a été signalé après l'administration du vaccin Covid-19 Janssen (7).

Autres événements indésirables d'intérêt

L'examen d'autres EI d'intérêt a montré un déséquilibre numérique observé entre le groupe vaccin et le groupe placebo pour :

Acouphènes :

Six cas d'acouphènes ont été signalés dans le groupe vaccin et aucun dans le groupe placebo. Tous ces cas ont été considérés comme non graves. Deux cas ont été considérés comme liés au vaccin par l'investigateur. Tous les participants avaient des problèmes médicaux sous-jacents (tels que des antécédents d'acouphènes et de migraines, d'antécédents d'hypertension, d'allergies saisonnières et d'hypothyroïdie) ou avaient utilisé des médicaments qui offraient une cause alternative plus plausible de l'événement que le vaccin. Aucun de ces événements n'a eu de complication supplémentaire telle que la perte d'audition.

Convulsions et crises d'épilepsie :

Quatre cas ont été signalés dans le groupe vaccin dont un grave et un dans le groupe placebo (non grave). Pour 3 des 4 cas survenus dans le groupe vaccin, des conditions médicales sous-jacentes auraient pu contribuer à la survenue de ces événements, comme l'existence d'une démence, d'un diabète ou des antécédents d'épilepsie (notamment le cas grave). À noter que dans un cas la crise d'épilepsie est consécutive à une thrombose sinusale qui a été déclarée comme un EIG.

Événements thrombotiques et thromboemboliques :

L'incidence globale des événements thrombotiques et thromboemboliques (artériels et veineux) était similaire dans les groupes vaccin (n=14, 0,1 %) et placebo (n=10, <0,1 %). Le Tableau 12 illustre la répartition des événements thrombotiques / thromboemboliques.

Tableau 12 : Répartition des événements thrombotiques / thromboemboliques par classe d'organes et sous type

Événements thrombotiques / thromboemboliques	Vaccin		Placebo	
	Grave	Non grave	Grave	Non grave
Thrombose veineuse profonde	4	5	2	1
– Dont Thrombose veineuse profonde (TVP)*	1	4	1	1
– Dont embolie pulmonaire (EP)	3	1	1	0
Événement cérébrovasculaire**	4***	0	2	1
Événement cardiovasculaire	2****	0	3	0
Événement gastrointestinal	0	0	0	1
Total de patients	9	5	7	3

*Dont une thrombose veineuse des membres dans le groupe vaccin

**Dont un cas de thrombose des sinus transversaux

***Deux événements ont été signalés chez le même participant (15 événements pour 14 participants)

****Dont une embolie veineuse

Un déséquilibre dans le nombre d'EI rapportés entre les deux groupes a été observé pour les sous-types TVP/ EP, avec un total de 9 cas dans le groupe vaccin (dont 4 cas graves) et 3 cas dans le groupe placebo (dont 2 cas graves). Deux de ces cas ont été considérés liés au vaccin à l'étude par l'investigateur : une TVP non grave survenue 27 jours après la vaccination chez un participant ayant des antécédents médicaux d'obésité et cholécystectomie et une TVP signalée dans le groupe placebo. La majorité des participants avaient des problèmes médicaux sous-jacents (tels que l'obésité, l'hypothyroïdie, le diabète) qui auraient pu contribuer aux événements thrombotiques et thromboemboliques. Un tableau détaillant l'ensemble des événements thrombotiques et thromboemboliques est disponible en Annexe 9.

Troubles démyélinisants

Trois cas de troubles démyélinisants ont été signalés dans le groupe vaccin (2 cas de neuropathie périphérique, 1 syndrome de Guillain-Barré) *versus* 5 cas dans le groupe placebo (2 cas de neuropathie périphérique, 1 cas de syndrome de Guillain-Barré et 2 cas de perte sensorielle). Le cas de syndrome de Guillain-Barré dans le groupe vaccin a été considéré comme un EIG lié au vaccin par l'investigateur et le promoteur (cf. sous-chapitre 2.5.4).

De plus, 3 cas de paralysie faciale périphérique (*Bell's palsy*) ont été signalés dans le groupe vaccin par rapport à 2 cas dans le groupe placebo. Deux des 3 cas de paralysie faciale périphérique dans le groupe vaccin ont été considérés comme des EIG liés au vaccin par l'investigateur (cf sous-chapitre 2.5.4). La fréquence observée de la paralysie faciale périphérique signalée dans le groupe vaccin est semblable à l'incidence en population générale, les informations actuellement disponibles sont insuffisantes pour établir ou non une relation de causalité avec le vaccin.

Autre type d'événement

Un cas d'hypogammaglobulinémie monoclonale bénigne a été rapporté dans le groupe vaccin.

2.5.7. Tolérance pendant la grossesse – population FAS

Dans l'étude de Phase 3 COV3001, à la date du 31/12/2020, 8 cas de grossesse ont été rapportés : 4 dans le groupe vaccin et 4 dans le groupe placebo. Dans le groupe vaccin, 2 grossesses sont en cours et il y a eu un cas d'avortement spontané et un cas de grossesse ectopique (tous deux non reliés au vaccin). Dans le groupe placebo, une grossesse est en cours, et il y a 1 cas d'avortement incomplet et 2 cas d'interruption volontaires de grossesse (7).

2.6. Données complémentaires sur la tolérance

2.6.1. Réactogénicité

En général, le profil de sécurité observé dans l'étude de phase 3 (COV3001) est conforme à la tolérance observée dans les études de phase 1 et 2 (COV1001, COV1002 et COV2001). Les événements indésirables locaux et systémiques à déclaration sollicitée étaient généralement plus fréquents chez les participants plus jeunes.

Cependant, parmi les EI à déclaration sollicitée, la fréquence des pyrexies et des frissons après la première dose était plus faible chez les adultes ≥ 18 à ≤ 59 ans dans l'étude de phase 3 (12,8% de pyrexie [0,3% grade 3] et 1,9% de frissons [$< 0,1\%$ de grade 3]) par rapport à l'étude de phase 1 (16,4 % de pyrexie [5,3 % grade 3] et 3,9 % de frissons [aucun en grade 3]) chez les adultes ≥ 18 à ≤ 55 ans.

2.6.2. Autres types d'événements indésirables

Les données de tolérance (décès, les EIG et les EI entraînant l'arrêt de l'étude/du vaccin) sont issues des études de phase 1 et 2 (COV1001, COV1002 et COV2001), et de la phase 3 étude (COV3009) qui ont inclus un total de 10 500 participants ayant reçu un vaccin ou un placebo. Les résultats à plus long terme de ces études (avec une durée médiane de suivi maximale dans l'étude COV1001 : 166 et 144 jours pour les adultes ≥ 18 à ≤ 55 et ≥ 65 ans, respectivement) soutiennent un profil de tolérance acceptable pour le candidat Ad26.COVS. En effet, un seul décès (homicide) a été signalé et peu d'EIG ont été observés. Dans les études COV1001, COV1002, COV2001 et COV3009, 26 participants au total ont déclaré un ou plusieurs EIG. Sur ces 26 participants, 2 participants ont déclaré un total de 2 EIG qui étaient considérés comme étant liés au vaccin de l'étude COV1001 (Cohorte 1a) :

- Une pyrexie de grade 3 a été signalée environ 6 heures après la première dose pour un participant qui a reçu le vaccin actif au niveau de dose 1×10^{11} pv. Elle a été résolutive le jour suivant. L'EIG a été considéré comme lié au vaccin de l'étude par l'investigateur et a conduit à l'arrêt de la poursuite de la vaccination.
- Une sclérose en plaques de grade 2 a été signalée lors du suivi post-dose 1 pour un participant ayant reçu un placebo ; cela a entraîné l'arrêt de la poursuite de la vaccination. L'investigateur a considéré que l'EIG était lié à l'injection du produit de l'étude. Sur la base de l'imagerie, l'événement a été évalué par un neurologue expert comme étant probablement d'origine chronique et précédant la vaccination et donc considéré comme non lié par le promoteur.

2.6.3. RCP

Selon le paragraphe 4.8 du RCP (7), la tolérance du vaccin Covid-19 Janssen a été évaluée dans l'étude de phase 3 (COV3001) chez 21 895 adultes âgés de 18 ans et plus. L'âge médian des individus est de 52 ans (allant de 18 ans à 100 ans). L'analyse a été réalisée dès lors qu'une durée médiane de suivi de 2 mois a été atteinte. Un suivi de tolérance plus long supérieur à 2 mois est disponible pour 11 948 participants. Dans l'étude COV3001, l'événement indésirable local le plus fréquemment

rapporté était la douleur au niveau du site d'injection (48,6 %). Les événements systémiques les plus couramment rapportés étaient les céphalées (38,9 %), la fatigue (38,2 %), la myalgie (33,2 %) et les nausées (14,2 %). Une fièvre, définie comme une température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$, a été observée chez 9 % des participants. La plupart des effets indésirables sont survenus dans les 1 à 2 jours suivant la vaccination et étaient d'intensité légère à modérée et résolutifs en 1 à 2 jours. La réactogénicité était généralement plus modérée et moins fréquemment rapportée par les adultes plus âgés (763 participants ≥ 65 ans). Le profil d'innocuité était généralement cohérent chez les participants avec ou sans preuve antérieure d'infection par le SARS-CoV-2, un total de 2 151 adultes séropositifs au départ ont reçu le vaccin Covid-19 Janssen (9,8 %).

Les événements indésirables observés au cours de l'étude COV3001 sont présentés ci-dessous par catégories de fréquence, définies comme suit :

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$)
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Tableau 13. Tableau récapitulatif des événements indésirables observés dans l'étude clinique de phase 3 COV3001

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Troubles du système immunitaire				Hypersensibilités* Urticaires	Anaphylaxies**
Troubles du système nerveux	Céphalées		Tremblements		
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		Toux	Eternuements Douleurs oropharyngées		
Troubles gastro-intestinaux	Nausées				
Troubles cutanées et sous-cutanées			Rash Hyperhidroses		
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	Myalgies	Arthralgies	Faiblesses musculaires Douleurs des extrémités Douleurs dorsales		
Troubles généraux et au niveau du site d'administration	Fatigues Douleurs au site d'injection	Fièvres*** Erythèmes au site d'injection	Asthénies Malaises		

Classe de système d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
		Gonflements au site d'injection Frissons			

*En référence à des réactions allergiques cutanées ou sous-cutanées

**Cas détectés dans une étude ouverte en cours en Afrique du Sud

***Fièvre définie comme une température corporelle $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Au vu de l'ensemble des données de phase III, le profil de tolérance du vaccin Covid-19 Janssen semble globalement satisfaisant après une durée médiane de suivi de 2 mois.

Un sous-ensemble « tolérance » de participants (N=6 736) a été suivi pour les réactions sollicitées dans un délai de 7 jours suivant la vaccination et des réactions de déclaration non sollicitée dans les 28 jours suivant la vaccination. Les caractéristiques de la population d'analyse de la réactogénicité étaient différentes de celle de la population FAS, notamment au niveau de l'ethnicité, du pays d'origine, du statut sérologique et des comorbidités.

Les réactions locales sur le site d'injection et les événements systémiques sollicités parmi les personnes ayant reçu le vaccin étaient fréquents et le plus souvent légers à modérés. En effet, 0,7 % (23/3356) et 1,8 % (61/3356) des EI locaux et systémiques sollicités, respectivement, ont été signalés comme étant de grade 3. L'EI le plus fréquemment sollicité était la douleur au point d'injection (48,7 % soit 1634/3356). Tous les EI de déclaration sollicitée étaient transitoires et se sont résolus rapidement. La plupart des EI systémiques étaient de nature transitoire et avaient une durée médiane de 1 à 2 jours après la vaccination par le vaccin Covid-19 Janssen. Les réactions étaient plus fréquemment rapportées dans le groupe de participants âgés de 18 à 64 ans par rapport aux plus âgés (≥ 65 ans).

L'incidence des EI de déclaration non sollicitée survenus au cours des 28 jours suivant l'injection a été généralement comparable entre les deux groupes dans la population sous-ensemble tolérance.

Parmi les EI d'intérêts de l'étude COV3001 :

- le nombre de réactions d'hypersensibilité rapporté était légèrement supérieur dans le groupe vaccin (77 cas contre 65 cas), aucune réaction n'était classée comme une anaphylaxie selon les critères de la Classification de Brighton (un cas d'anaphylaxie non fatale a été rapporté dans une autre étude) ;
- 6 acouphènes ont été rapportés dans le groupe vaccin et aucun dans le groupe placebo ;
- 15 cas d'accidents de type thrombotique / thrombo-embolique contre 10 dans le groupe placebo ;
- 3 paralysies faciales périphériques ont été rapportées dans le groupe vaccin contre 2 dans le groupe placebo ;
- un cas de syndrome de Guillain-Barré a été rapporté dans chaque groupe.

Dans l'étude COV3001, les événements indésirables graves non mortels (de tous types), à l'exclusion de ceux dus à la Covid-19, étaient peu fréquents et équilibrés entre les groupes en ce qui concerne les taux et la nature d'événements (0,4 % dans les deux groupes). A noter

qu'un événement grave de réaction d'hypersensibilité de type IV, non classée comme anaphylaxie, débutant 2 jours après la vaccination était probablement liée à la vaccination.

À la date du 22 janvier 2021, 19 décès ont été signalés, dont 3 dans le groupe vaccin et 16 dans le groupe placebo, tous ont été considérés comme sans rapport avec l'administration du produit de l'étude (vaccin ou placebo) par l'investigateur. Sur les 16 décès signalés dans le groupe placebo, 6 ont été confirmés comme étant associés à la Covid-19. Il n'y a eu aucun décès associé à la Covid-19 dans le groupe vaccin.

2.7. Données manquantes

En général :

- Absence de données sur la co-administration du vaccin avec un autre vaccin (vaccin contre la grippe par exemple) ;
- Absence de données de comparaison directe avec le vaccin COMIRNATY (BNT162b2), le vaccin Covid-19 Moderna (mRNA-1273) et le vaccin Covid-19 d'AstraZeneca.

Concernant l'immunogénicité :

- Absence de données sur la persistance de l'immunogénicité à long terme ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les femmes enceintes, les enfants et en fonction du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les échecs vaccinaux.

Concernant l'efficacité vaccinale :

- Recul encore trop limité dans les analyses qui ne permettent pas de conclure :
 - Sur le portage et la transmission du virus.
 - Sur la durée de protection à long terme (médiane de suivi de 8 semaines post-vaccination)
 - Chez les personnes infectées par le VIH, seuls les patients ayant une maladie stable ou contrôlée ont été inclus, le recul est encore trop limité pour conclure sur l'efficacité du vaccin dans cette population.
 - Chez les personnes séropositives au SARS-CoV-2 (effectifs insuffisants)
- Absence de données d'efficacité :
 - Chez les personnes atteintes de maladies graves ou non équilibrées ;
 - Chez les personnes immunodéprimées ;
 - Chez les personnes de moins de 18 ans ;
 - Chez les personnes en phase d'incubation ou après exposition.

Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus long terme (seulement 8 semaines de suivi médian) ;
- Absence de données de tolérance chez les femmes enceintes et les enfants.

2.8. Autres informations disponibles

2.8.1. Recommandations internationales

Le vaccin Covid-19 Janssen est déjà autorisé dans plusieurs pays du monde (Figure 4).

Aux Etats-Unis, une autorisation d'utilisation en urgence a été délivré le 27 février 2021 par la *Food and Drug Administration* (FDA) pour le vaccin Ad26.COV2.S du laboratoire Janssen (20, 21). Il s'agit de la première autorisation dans le monde pour le vaccin Janssen. La recommandation d'utilisation porte sur l'immunisation des personnes âgées de 18 ans et plus. Il est recommandé d'administrer une dose unique de 0,5 mL (5×10^{10} particules virales) (21).

Le 5 mars 2021, le vaccin Covid-19 Janssen a été autorisé par Santé Canada en vertu de l'arrêté d'urgence concernant l'importation, la vente et la publicité de drogues à utiliser relativement à la Covid-19. La recommandation d'utilisation porte sur l'immunisation des chez les personnes de 18 ans et plus en une dose unique (22).

Le 11 mars 2021

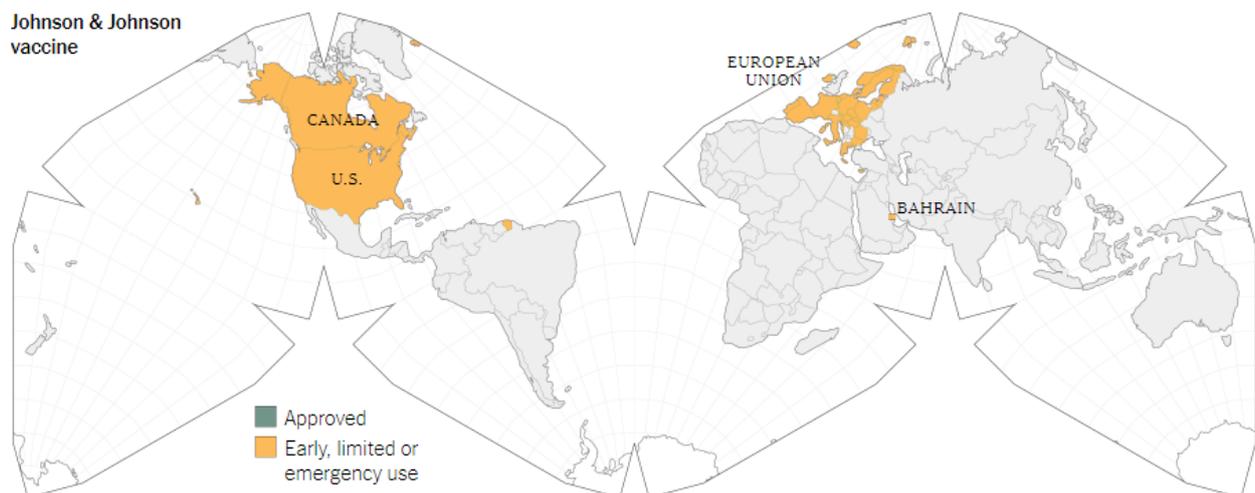


Figure 4 : Recommandations internationales concernant le vaccin Covid-19 Janssen

Source (11/03) : <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

2.8.2. Études en cours et à venir

Les résultats finaux d'efficacité et de sécurité de l'étude COV3001 doivent être soumis au plus tard le 31 mars 2023. Les premiers résultats de l'étude COV3009 sont attendus au plus tôt au mois de mai (Tableau 14).

Tableau 14 : Essais cliniques en cours et à venir

Essai cliniques	Phase	Schéma vaccinal	Posologie	Population (N)
COV2004	II	2 doses	2,50×10 ¹⁰ pv 5×10 ¹⁰ pv	Femmes enceintes de ≥18 à ≤40 ans
COV3006 (en mars 2024)	III	2 doses	2,50×10 ¹⁰ pv 5×10 ¹⁰ pv	Nourrissons âgés de 2 mois à <12 ans et enfants/ adolescents jusqu'à 18 ans
COV3009 (ENSEMBLE 2)	III	2 doses avec un intervalle de 56 jours entre les deux doses	5×10 ¹⁰ pv	Adultes de ≥ 18 ans (Royaume-Uni, France, Allemagne, Espagne, Belgique, Afrique du Sud, Colombie, États-Unis, Philippines)

pv : particules virales (*viral particles*)

3. Recommandations concernant le vaccin Covid-19 Janssen

Dans le contexte de la pandémie actuelle, la HAS a été saisie par la DGS le 15 décembre 2020 pour « procéde[r] à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État ». Le vaccin Covid-19 Janssen développé par la firme Johnson & Johnson a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle, en Europe (procédure centralisée), le 12/03/2021 (7). L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin Covid-19 Janssen dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19. La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA : « Le vaccin Covid-19 Janssen est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causé par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude ou des études pivots et la présentation des résultats.
- Les caractéristiques de ce vaccin, utilisant comme plateforme le vecteur viral non répliquatif de l'adénovirus 26 (Ad26) qui permet d'induire une réponse immunitaire robuste et durable dirigée contre la protéine S. Ce vaccin est administré en une seule dose par voie intramusculaire (IM) et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé jusqu'à 3 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C après décongélation.
- L'immunogénicité du vaccin Covid-19 Janssen induisant après une dose unique une réponse à la fois cellulaire (composée de lymphocytes T CD4 de profil Th1 et T CD8) et humorale (anticorps neutralisants contre SARS-CoV-2 détectables à J14 post-vaccination) qui persiste pendant au moins 12 semaines, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et plus.
- L'efficacité du vaccin Covid-19 Janssen contre les formes modérées à sévères/critiques de Covid-19 survenant à partir de 14 jours (66,9 % [59,03 ; 73,40]) ou de 28 jours (66,1 % [55,01 ; 74,80]) après la vaccination, y compris chez les participants âgés de 65 ans et plus, et globalement chez les participants atteints de comorbidités ayant un risque accru de complications de la Covid-19 sans qu'il soit possible de faire de distinction d'efficacité en fonction des différents types de comorbidités.
- L'efficacité vaccinale constatée environ à partir de 14 jours après la vaccination, augmentant jusqu'à 8 semaines après la vaccination, puis persistant au-delà, sans que la durée de protection puisse être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines).
- L'efficacité plus élevée observée à partir de 14 jours après la vaccination sur les formes sévères/critiques (76,7 % [54,56 ; 89,09]) et sur les formes ayant nécessité une hospitalisation (93,1 % [72,74 ; 99,20]).
- Les niveaux d'efficacité en fonction des différentes régions du monde (États-Unis, Afrique du Sud, Amérique latine) globalement proches de ceux observés dans la population totale d'analyse, en particulier sur les formes sévères/critiques de la Covid-19, suggérant que les niveaux d'efficacité sont proches selon les variants sud-africains et brésiliens, mais ne permettent pas d'estimer l'efficacité contre le variant B.1.1.7 qui a émergé au Royaume-Uni.
- Les premiers résultats très encourageants des analyses exploratoires sur les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 survenues à partir de 29 jours après la vaccination montrant une efficacité du vaccin comparable à celle observée sur les formes symptomatiques.

- L'absence de données chez les personnes atteintes de maladies graves ou non équilibrées, les femmes enceintes, les personnes de moins de 18 ans, les personnes immunodéprimées et l'absence de données de comparaison directe par rapport autres vaccins contre la Covid-19 ;
- Le profil de tolérance à court terme globalement satisfaisant du vaccin Covid-19 Janssen. Les résultats de réactogénicité signent le reflet d'une réponse immunitaire. Les EI de déclaration non sollicitée et les événements indésirables graves (0,4 % pour les 2 bras) ont été rapportés de façon comparable pour le vaccin et le placebo. À noter que si 7 événements indésirables graves ont été reliés au vaccin, aucun décès n'a été considéré lié au vaccin Covid-19 Janssen. Parmi les EI d'intérêt particulier²⁷, le nombre de réactions d'hypersensibilité (77 versus 65) était légèrement supérieur dans le groupe vaccin et aucun cas d'anaphylaxie (selon les critères de la *Brighton Collaboration*) n'a été constaté dans le groupe vaccin, 6 acouphènes ont été rapportés dans le groupe vaccin. Par ailleurs, 15 cas d'accident de type thrombotique / thromboembolique ont été rapportés dans le groupe vaccin contre 10 dans le groupe placebo, 3 paralysies faciales périphériques ont été rapportées dans le groupe vaccin contre 2 dans le groupe placebo et enfin un cas de syndrome de Guillain-Barré a été rapporté dans chacun des 2 groupes.

Recommandations générales

La HAS conclut à une efficacité du vaccin Covid-19 Janssen contre les formes symptomatiques de Covid-19, en particulier contre les formes sévères/critiques et les hospitalisations, l'efficacité restant toutefois à confirmer sur la mortalité ainsi que sur l'infection et la transmission virale.

La HAS estime que le vaccin Covid-19 Janssen peut être utilisé à partir de l'âge de 18 ans dans le cadre de son AMM conditionnelle et de la stratégie vaccinale française vis-à-vis de la Covid-19 définie par la HAS, y compris chez les personnes âgées de 65 ans et plus et/ou présentant des comorbidités, du fait de son efficacité vaccinale et de son profil de tolérance satisfaisant.

Compte tenu du schéma de vaccination à une dose, d'un conditionnement en flacons multidoses prêts à l'emploi et de la possibilité de conserver les flacons multidoses jusqu'à 3 mois dans des conditions réfrigérées classiques (2 à 8°C), ce vaccin présente plusieurs avantages en période pandémique et devrait permettre de simplifier les conditions d'acheminement, de stockage et d'administration et d'augmenter les capacités journalières de vaccination. De plus, les personnes vaccinées bénéficient d'une protection à partir de 14 jours après la vaccination et n'ont pas besoin de revenir pour l'injection d'une 2nde dose. **Ce vaccin pourrait ainsi être utilisé de manière préférentielle dans les zones géographiques où l'épidémie est particulièrement active et où une accélération de la campagne de vaccination est estimée nécessaire. En outre, compte tenu des données disponibles à ce jour, montrant son efficacité persistante sur les variants sud-africains et brésiliens, ce vaccin présente un intérêt particulier dans les zones géographiques où ces souches circulent activement.**

La HAS considère, par ailleurs, que le schéma de vaccination à une dose et les conditions de conservation de ce vaccin le rendent particulièrement adapté pour les publics les plus éloignés du système de santé, les personnes en situation de précarité économique et sociale, et les personnes en situation de handicap ou éprouvant des difficultés pour se déplacer.

En l'absence de données disponibles à ce jour, la HAS ne recommande pas la co-administration du vaccin Covid-19 Janssen avec d'autres vaccins. L'expérience acquise avec d'autres vaccins fait

²⁷ Population FAS, groupe vaccin N=21 895, groupe placebo N=21 888

craindre qu'une co-administration puisse entraîner une réponse immunitaire légèrement atténuée à l'un des vaccins. De plus, cela rendrait plus difficile l'attribution de tout événement indésirable à l'un ou l'autre des vaccins. Si d'autres vaccins doivent être administrés, un intervalle d'au moins 14 jours doit être respecté.

Bien que les résultats suggèrent une efficacité contre les infections asymptomatiques par le SARS-CoV-2 à partir de 29 jours après la vaccination, ils doivent être interprétés avec précaution car le suivi est encore limité. Ces Si ces premiers résultats sont confirmés, le vaccin pourrait permettre de réduire la transmission du virus par les porteurs asymptomatiques, sans toutefois l'éliminer complètement. Ainsi, la HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrières et des mesures de distanciation sociale, y compris après la vaccination.

Conformément à ses recommandations intermédiaires sur les modalités de mise en œuvre de la vaccination, la HAS recommande de simplifier le plus possible l'accès à la vaccination. Sur le plan logistique, compte tenu des conditions de conservation du vaccin Covid-19 Janssen, et même si le conditionnement multidoses de ce vaccin reste un frein potentiel, la HAS recommande de rendre accessible ce vaccin en ambulatoire, à proximité des lieux de vie ou de soins habituels de la population ciblée, et de favoriser la mise en œuvre d'un temps unique entre la prescription et l'acte vaccinal afin d'augmenter les capacités journalières de vaccination (23). À cette fin, la HAS recommande, comme pour les autres vaccins contre la Covid-19, un élargissement des compétences des professionnels de santé en matière de prescription et d'administration des vaccins contre la Covid-19. Conformément à son avis du 1^{er} mars 2021, la HAS recommande donc que la prescription du vaccin Covid-19 Janssen soit possible pour les pharmaciens (sauf chez les femmes enceintes, et les personnes présentant un trouble de l'hémostase, les personnes sous traitement anti-coagulant n'étant pas concernés par cette limitation) et les sages-femmes (chez la femme, en particulier la femme enceinte, et dans l'entourage de celle-ci et de son enfant) et que l'administration puisse être réalisée par les infirmiers, les sages-femmes, et par les pharmaciens (formés et ayant déclaré cette activité), chez les personnes éligibles à une telle vaccination (23). Au vu de l'accélération de la campagne vaccinale et du recul acquis au cours des premières phases de la vaccination, la HAS évaluera l'opportunité d'élargir à nouveau le champ des compétences vaccinales des professionnels à impliquer.

Recommandations particulières

Les études conduites chez l'animal avec le vaccin Covid-19 Janssen n'ont pas montré d'effets toxiques sur la reproduction et les données disponibles pour d'autres vaccins de Janssen utilisant l'Ad26 comme vecteur n'ont pas mis en évidence de risque accru pour la mère ou l'enfant lorsqu'ils sont administrés dans les 3 mois précédant la grossesse ou pendant la grossesse. Malgré l'expérience de l'utilisation du vaccin Covid-19 Janssen au cours de la grossesse encore limitée, l'administration du vaccin Covid-19 Janssen chez la femme enceinte n'est pas contre-indiquée ; elle doit être envisagée si les bénéfices l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus, au même titre que les vaccins à ARNm (7).

Par ailleurs, aucun effet sur l'enfant allaité n'est attendu compte tenu des résultats des études sur les effets du vaccin sur les animaux et les humains des études avec des vaccins à base d'Ad26 montrant une diffusion limitée de ce vecteur non répliatif après une injection intramusculaire. Dans le cas où une petite quantité du vaccin Covid-19 Janssen serait (transitoirement) excrétée par le lait, elle ne serait pas considérée comme un risque pour l'enfant allaité. La vaccination chez la femme allaitante est possible (7).

Même si le recul est encore trop limité quant à l'efficacité du vaccin chez les patients infectés par le VIH stables et contrôlés (taux de CD4 ≥ 300 cellules/ μL , charge virale < 50 copies/mL et traitement par antirétroviral depuis au moins 6 mois), il n'y a pas de raison de penser que cette efficacité soit absente chez ces personnes. En outre, aucune donnée ne permet d'estimer l'efficacité de ce vaccin sur certaines populations vulnérables, susceptibles de développer des formes graves de la Covid-19, telles que les personnes immunodéprimées, qui pourraient présenter une diminution de la réponse au vaccin et qui n'ont pas été incluses dans les essais. Il n'y a cependant pas d'arguments pour penser que le rapport bénéfice-risque puisse être défavorable chez ces personnes.

La HAS rappelle que les personnes immunocompétentes ayant fait une infection datée par le SARS-CoV-2 (symptomatique ou non) prouvée par une PCR ou test antigénique doivent être considérées comme protégées pendant au moins 3 mois mais plus probablement 6 mois, contre l'infection par le SARS-CoV-2 par l'immunité post-infectieuse. Il est donc recommandé de réaliser leur vaccination au-delà de ce délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois. En cas de symptômes prolongés après Covid-19, une consultation médicale adaptée est nécessaire avant la vaccination pour juger au cas par cas de l'intérêt de celle-ci. La réalisation d'une sérologie pré-vaccinale n'est pas pertinente et donc non recommandée. Cependant, en cas de sérologie positive réalisée antérieurement, sans que l'infection ne soit datée, la période de 3 mois à 6 mois débute à la date de la sérologie (24).

La HAS recommande que les personnes récemment en contact avec un cas confirmé de Covid-19 se fassent tester pour confirmer ou infirmer une infection active selon les recommandations déjà émises, avant d'envisager une vaccination. Il ne faut en revanche pas interrompre la vaccination dans un EHPAD en cas de circulation virale (2).

La HAS souligne que la vaccination n'est pas contre-indiquée chez les patients sous anticoagulants ou ayant un trouble de l'hémostase en prenant les précautions nécessaires. La vaccination par voie IM est possible chez ces personnes à conditions de respecter certaines précautions (injecter dans le muscle deltoïde, recourir à une aiguille de petit calibre, exercer une compression ferme au point d'injection sans masser ni frotter pendant au moins 2 minutes, informer du risque d'hématome). Pour les personnes présentant un trouble de l'hémostase, la vaccination par voie IM pourra être réalisée dans les mêmes conditions si l'intérêt de la vaccination l'emporte sur le risque (25, 26).

L'utilisation de ce vaccin est contre-indiquée uniquement en cas d'antécédents d'allergie immédiate de type anaphylactique à un des composants du vaccin. Les antécédents de réactions allergiques à d'autres substances : venin d'hyménoptères (abeille, guêpe, frelon), allergènes inhalés (acariens, pollens, squames d'animaux, moisissures), aliments, quelle que soit leur sévérité, ne sont pas une contre-indication à la vaccination contre la Covid-19. Au cas par cas la surveillance individuelle pourra être prolongée après l'injection. Par ailleurs, il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Par ailleurs, la HAS souligne que les résultats de l'essai de phase 3 mené dans plusieurs pays dont la France selon un schéma vaccinal de 2 doses injectées à 56 jours d'intervalle sont attendus. Ils permettront de disposer de données supplémentaires d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance, en particulier concernant la protection à plus long terme et l'intérêt d'une dose de rappel. La HAS souhaite être informée des résultats des analyses plus fines en sous-groupes dans cet essai de phase 3, ainsi que des études mises en place dans le cadre du plan de gestion des risques (PGR).

La HAS encourage la mise en place d'études observationnelles, notamment en France, afin de suivre l'impact de la vaccination sur l'évolution de l'épidémie et d'études de séquençage des souches virales afin de suivre l'évolution de nouvelles souches et de d'évaluer leur impact sur l'efficacité vaccinale.

Enfin, à ce jour, aucune donnée comparative n'existe entre les autres vaccins contre la Covid-19 et le vaccin Covid-19 Janssen.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais de phase 3 de chaque candidat vaccin et des données observationnelles.

Place des différents vaccins disponibles à date dans la stratégie vaccinale

Dans un contexte de disponibilité contrainte des doses des différents vaccins, le principe de la stratégie vaccinale établie par la HAS consiste à apporter le plus rapidement possible une protection vaccinale efficace aux populations les plus vulnérables (essentiellement les personnes les plus âgées et présentant des comorbidités) et les plus exposées, en particulier les professionnels du secteur sanitaire et du médico-social.

La HAS attribue la même place aux 4 vaccins contre la Covid-19 disponibles, sans distinction particulière dans la stratégie vaccinale de priorisation établie. La HAS recommande de privilégier un intervalle entre les deux doses de 6 semaines pour les vaccins à ARNm et de 12 semaines pour le vaccin Covid-19 d'AstraZeneca.

Lors de la phase 2 d'approvisionnement critique en vaccins, la HAS recommande :

1) **En premier lieu** la vaccination de :

- **Toutes les personnes âgées de 75 ans et plus, en commençant par les personnes polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves) ;
- **Des personnes de 65 à 74 ans polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves) ;
- **Quel que soit leur l'âge**, des personnes **atteintes de trisomie 21**, des personnes ayant reçu une **transplantation d'organe**, des **insuffisants rénaux dialysés** et des personnes **particulièrement vulnérables** jugées par leur médecin et présentant des **affections pré-existantes rares et graves ou des handicaps graves** les prédisposant à risque particulièrement accru de décéder de l'infection par le SARS-CoV-2 (déficits immunitaires sévères, hémopathies malignes, maladies rares telles que définies par le Ministère de la santé).

2) **Puis de toutes les autres personnes âgées de 65 à 74 ans en commençant par celles qui présentent 1 à 2 comorbidités** parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves ;

3) **Puis de toutes les personnes âgées de 50 à 64 ans** en priorisant les personnes polypathologiques (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves).

La HAS rappelle que, durant cette phase 2, l'ensemble des professionnels du secteur de la santé (quel que soit leur mode d'exercice) et du secteur médico-social ainsi que les professionnels du transport sanitaire doivent se voir proposer la vaccination quel que soit leur âge.

Lors de la phase 3 d'approvisionnement critique, la HAS recommande la vaccination de :

- **Toutes les personnes âgées de 50 à 65 ans ;**
- **Les personnes de 18 à 49 ans polypathologiques** (au moins 3 comorbidités parmi celles identifiées comme à risque avéré de formes graves).

Cette priorisation des populations cibles pour les différents vaccins sera revue en fonction de l'évolution des connaissances.

La HAS va revoir très prochainement l'impact potentiel de la circulation des variants du SARS-CoV-2 en France sur la stratégie vaccinale.

Tables des figures et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Étude COV3001 – Incidence cumulée des cas de formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	30
Figure 2 : EI locaux sollicités – sous-ensemble tolérance	40
Figure 3 : EI systémiques de déclaration sollicitée – sous-ensemble tolérance	41
Figure 4 : Recommandations internationales concernant le vaccin Covid-19 Janssen	53
Figure 5 : Données pré-clinique - immunogénicité des primates non humains	64
Figure 6 : Données précliniques – Présence d’ARN viral après « challenge » dans le lavage broncho alvéolaire et dans les prélèvements nasaux chez les primates non humains	64
Figure 7 : Étude COV3001 – Incidence cumulée des cas de formes sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	69
Figure 8 : Étude COV3001 – Évolution de la charge virale (Log10 copies/ml) au cours d’une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 survenue à partir de 14 jours après la vaccination – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	71

Table des tableaux

Tableau 1 : Place des différents vaccins actuellement disponibles contre la Covid-19 dans la stratégie vaccinale en France	18
Tableau 2 : Essais cliniques du dossier d'AMM	21
Tableau 3 : Méthodologie de l'essai de phase III COV3001 (ENSEMBLE)	25
Tableau 4 : Étude COV3001 – Résumé des principales caractéristiques sociodémographiques à l’inclusion – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	28
Tableau 5 : Étude COV3001 – Analyse de l’efficacité du vaccin contre les formes modérées à sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	29
Tableau 6 : Étude COV3001 – Analyses exploratoires de l’efficacité du vaccin évaluée à partir de 14 jours après la vaccination – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)	37
Tableau 7 : Nombre de sujets présentant des effets indésirables locaux de déclaration sollicitée par sous-groupes d’âge, sous-ensemble tolérance	40
Tableau 8 : Nombre de sujets présentant des effets indésirables locaux sollicités par sous-groupes d’âge, sous-ensemble tolérance	42
Tableau 9. Évènements indésirables de déclaration non sollicitée chez plus de > 1% des participants du groupe vaccin dans les 28 jours suivants la vaccination, sous-ensemble tolérance	43

Tableau 10 : Nombre de sujets présentant des événements indésirables de déclaration non sollicitée de grade 3 ou plus et considérés comme liés à l'injection du produit, sous-ensemble tolérance	44
Tableau 11 : EIG liés à la vaccination par l'investigateur	45
Tableau 12 : Répartition des événements thrombotiques / thromboemboliques par classe d'organes et sous type	48
Tableau 13 : Essais cliniques en cours et à venir	54
Tableau 14. Quantification des anticorps neutralisants à J15 dans l'étude COV1001 et COV2001	65
Tableau 15. Quantification des anticorps neutralisants à J29 dans les études COV1001, COV1002 et COV2001	66
Tableau 16. Quantification des anticorps anti-spike S Elisa à J15 et à J29 dans l'étude COV1001	66
Tableau 17. Quantification de la persistance des anticorps neutralisants selon les différentes classes d'âge dans l'étude COV1001	66
Tableau 18. Quantification de la persistance des anticorps spécifiques anti-spike selon les différentes classes d'âge dans l'étude COV1001	67
Tableau 19 : Étude COV3001 – Proportion de cas de Covid-19 confirmés correspondant aux principaux variants identifiés aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et au Brésil – Population FAS	70
Tableau 20 : Étude COV3001 – Analyses exploratoires de l'efficacité du vaccin évaluée à partir de 28 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)	72

Table des annexes

Annexe 1.	Résultats de l'étude pré-clinique	64
Annexe 2.	Données d'immunogénicité en phase I / II	65
Annexe 3.	Incidence cumulée des cas de formes sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs	69
Annexe 4.	Proportion de cas de Covid-19 confirmés correspondant aux principaux variants identifiés aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et au Brésil	70
Annexe 5.	Évolution de la charge virale (Log10 copies/ml) au cours d'une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 survenue à partir de 14 jours après la vaccination	71
Annexe 6.	Analyses exploratoires de l'efficacité du vaccin évaluée à partir de 28 jours après la vaccination	72
Annexe 7.	Événements indésirables graves non associés à la Covid-19 classés par système d'organes de l'étude COV3001, <i>Full Analyse Set</i>	73
Annexe 8.	Événements indésirables d'intérêts concernant les troubles du système immunitaire dont les réactions allergiques	74
Annexe 9.	Évènements thrombotiques / thrombo-emboliques	76

Annexe 1. Résultats de l'étude pré-clinique

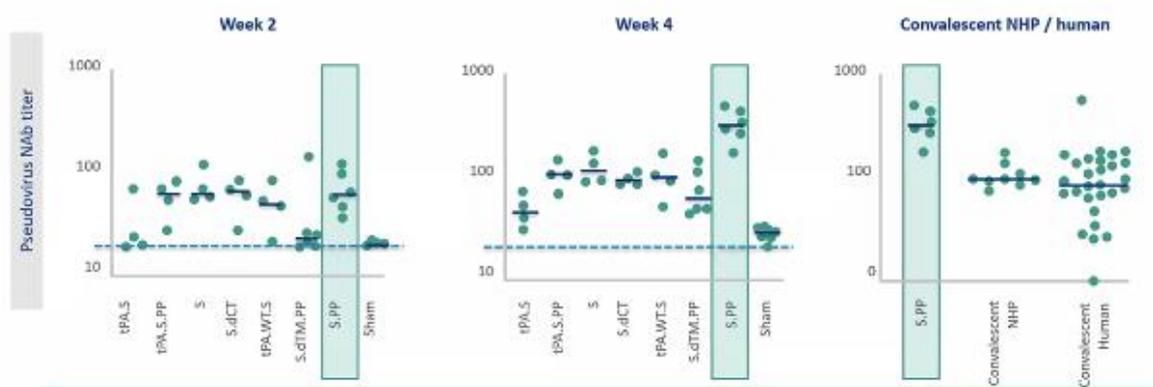


Figure 5 : Données pré-cliniques - immunogénicité des primates non humains

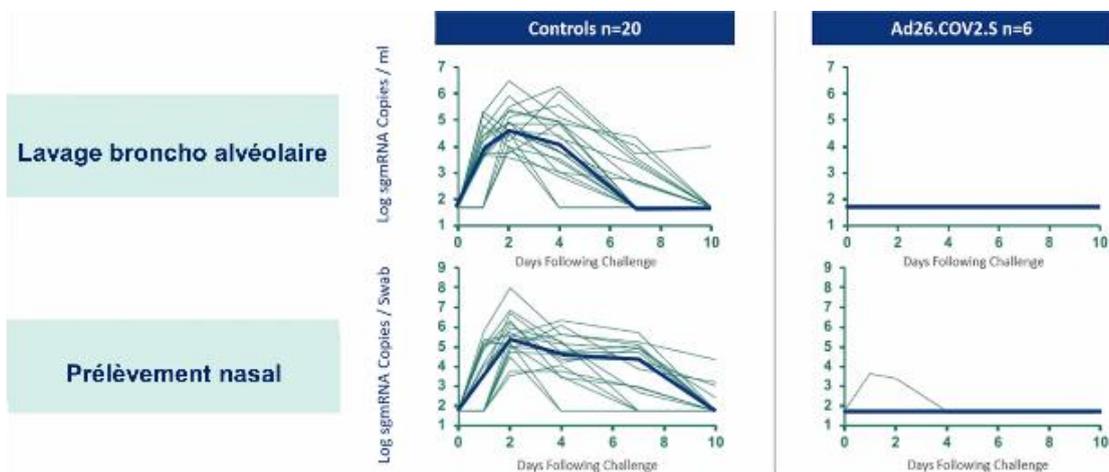


Figure 6 : Données précliniques – Présence d'ARN viral après « challenge » dans le lavage broncho alvéolaire et dans les prélèvements nasaux chez les primates non humains

Annexe 2. Données d'immunogénicité en phase I / II

Dans les études COV1001 (cohorte 1a, sujets de 18 à 55 ans), COV1001 (cohorte 3, sujets âgés de 65 ans et plus), COV1002 (cohorte 1), COV2001, un total de 377, 403, 125 et 584 participants ont été respectivement randomisés et vaccinés. Au moment des analyses, tous les participants de COV1001 cohorte 1a et 3 ont effectué le schéma de vaccination complet et aucun participant de COV1002 et de COV2001 n'a effectué le schéma de vaccination complet. Il n'y a pas de différence significative dans les caractéristiques démographiques ou de base entre les groupes, incluant le placebo dans chacune des études/cohortes

Selon les études, l'immunogénicité était évaluée par la réponse immune humorale en termes d'Anticorps (Ac) neutralisants, mesurés par un test de neutralisation du virus sauvage (wtVNA) et d'anticorps spécifiques anti-Spike, mesurés par un test S-Elisa ainsi que par la réponse immune cellulaire mesurée par un test *Intracellular Staining* (ICS) et/ou Elispot. Dans les études COV1001 et COV1002 et chez des participants sur des sites sélectionnés pour COV3001, la présence d'Ac neutralisants contre le vecteur Ad26 a été mesurée par un test de neutralisation. Une fonctionnalité Ac additionnelle a été investiguée au moyen d'un test de phagocytose cellulaire dépendante des Ac (ADCP). Dans chacun des groupes de traitement, ≤ 12% des participants avaient des échantillons de base positifs en wtVNA et/ou Elisa.

Immunogénicité suivant 1 seule dose de vaccin Ad26.COVS à 5×10^{10} pv

Réponse humorale jusqu'à J29

Une seule dose de vaccin Ad26.COVS entraîne une réponse en AC neutralisants (wtVNA) contre SARS-CoV-2 et une réponse en Ac anti-Spike (S-Elisa) à J15 (14 jours post dose 1) et J29 (28 jours post dose 1) chez les adultes participants âgés de ≥ 18 à ≤ 55 ans et âgés de ≥ 65 ans.

Les données en Ac neutralisants à J29 sont disponibles pour les études COV1001, COV1002 et COV2001. Les données S-Elisa, ADCP et wtVNA à J15 sont disponibles seulement pour quelques études/cohortes.

Données en anticorps neutralisants

Tableau 15. Quantification des anticorps neutralisants à J15 dans l'étude COV1001 et COV2001

	Taux de répondeurs	GMT (IC50)	Titre >100 IC50
Etude COV1001 (cohorte 3)			
	83-100%	184-242	64-83%
Etude COV2001			
Adultes ≥ 18 à ≤ 55 ans	83%	166	80%
Adultes ≥ 65 ans	71%	120	52%

Tableau 16. Quantification des anticorps neutralisants à J29 dans les études COV1001, COV1002 et COV2001

	Taux de répondeurs	GMT (IC50)	Titre >100 IC50
Etude COV1001			
Adultes ≥ 18 à ≤ 55 ans	88-96%	224	ND
Adultes ≥ 65 ans	96%	258-298	ND
Etude COV1001, COV1002 et COV2001			
Adultes ≥ 18 à ≤ 55 ans	≥ 88%	221-299	≥ 76%
Adultes ≥ 65 ans	≥ 93%	199-298	≥ 76%

Données en anticorps anti-spike S-Elisa

Tableau 17. Quantification des anticorps anti-spike S Elisa à J15 et à J29 dans l'étude COV1001

	Taux de répondeurs	GMC (EU/ml)
Etude COV1001 (cohorte 3) à J15		
Adultes ≥ 65 ans	73-77%	108-136
Etude COV1001 à J29		
Adultes ≥ 18 à ≤ 55 ans	99%	478-586
Adultes ≥ 65 ans	95-96%	294-317

Persistance de la réponse immunitaire

Dans l'étude COV1001, pour la cohorte 3, les prélèvements pour l'immunogénicité ont été repoussés pour la majorité des participants, allant de 78 jours à 107 jours post dose 1 (médiane 87 jours).

Tableau 18. Quantification de la persistance des anticorps neutralisants selon les différentes classes d'âge dans l'étude COV1001

	≥ 18 à ≤ 55 ans		≥ 65 ans	
	Taux de répondeurs	GMT (IC50)	Taux de répondeurs	GMT (IC50)
J57	96-100%	288-310	ND	ND
J71	100%	321	ND	ND
J85	100%	338	ND	ND
J87	ND	ND	90%	165

Tableau 19. Quantification de la persistance des anticorps spécifiques anti-spike selon les différentes classes d'âge dans l'étude COV1001

	≥ 18 à ≤ 55 ans		≥ 65 ans	
	Taux de répondeurs	GMT (IC50)	Taux de répondeurs	GMT (IC50)
J57	99-100%	662-786	ND	ND
J71	100%	612	ND	ND
J85	99%	658	ND	ND
J87	ND	ND	96%	355

Dans les groupes placebo, aucune réponse humorale n'a été observée quel que soit le point.

Impact des caractéristiques de base de la population sur l'immunogénicité

Dans l'étude COV1001, il n'y avait pas de différence significative selon l'origine ethnique ou l'IMC. A J29, l'âge n'impactait pas significativement la réponse en Ac neutralisants mais impactait la réponse en Ac anti-S avec une tendance vers une réponse plus basse chez les participants les plus âgés. A J71, aucun impact de l'âge n'était observé sur les réponses en Ac neutralisants ou spécifiques anti-S. Cependant, en comparant la réponse en Ac neutralisants dans les cohortes 1a et 3 de l'étude COV1001, une tendance à une baisse de la réponse en Ac neutralisants (GMT) est observée chez les participants ≥ 65 ans d'âge comparé aux participants de ≥ 18 à ≤ 55 ans d'âge à J57.

Dans l'étude COV2001, une tendance à une baisse de la réponse en Ac neutralisants (GMT) et du taux de répondeurs a été observée chez les participants de sexe masculin et les participants ≥ 65 ans d'âge par rapport aux participants de sexe féminin et de ≥ 18 à ≤ 55 ans d'âge.

L'utilisation d'antipyrétiques/analgésiques n'impacte pas la réponse en Ac neutralisants après 1 dose du vaccin Ad26.COV2.S à 5x10¹⁰ pv.

On ne dispose pas de données d'immunogénicité chez les sujets atteints de comorbidités ou immuno-déprimés.

Immunogénicité contre le variant SARS-CoV-2 B1.1.7

Des sérums obtenus 28 jours après 1 dose du vaccin Ad26.COV2.S dans l'étude COV1001 cohorte 1a ont montré une réduction de presque 9 fois dans la capacité de neutraliser le variant SARS-CoV-2 B1.1.7 par rapport à la souche Victoria dans le test wtVNA. L'activité neutralisante contre le variant SARS-CoV-2 B1.1.7 était seulement réduite de 3,3 fois 70 jours après vaccination. Ces résultats sont comparables à ceux observés sur ce variant avec les autres vaccins contre la Covid-19 disponibles et ne permettent pas d'anticiper une éventuelle baisse d'efficacité sur le plan clinique mais suggèrent que la qualité de l'immunité induite par le vaccin Ad26.COV2.S vis-à-vis du variant augmente avec le temps.

Immunogénicité cellulaire

L'administration d'1 dose du vaccin Ad26.COV2.S induit également une réponse cellulaire T -CD4 et CD8 dans les deux cohortes d'âge. Chez tous les participants ayant une réponse cellulaire T CD4, la réponse était orientée vers le phénotype Th1.

Dans la **cohorte 1a** (sujets de 18 à 55 ans) :

La réponse immunitaire T CD4 Th1, à J 15, soit 14 jours après l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin montrait des taux de répondeurs de 74 à 77 %.

A J 29 la réponse immunitaire T CD4 Th1 était de 71 à 72 %.

Concernant la réponse immunitaire T CD8, à J 15, soit 14 jours après l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin on observe des taux de répondeurs de 46 à 54 %.

A J 29 la réponse immunitaire T CD8 était de 61 à 67 %.

Dans la **cohorte 3** (sujets âgés de 65 ans et plus) :

La réponse immunitaire T CD4 Th1, à J 15, soit 14 jours après l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin montrait des taux de répondeurs de 62 à 63 %.

A J 29 la réponse immunitaire T CD4 Th1 était de 68 à 69 %.

Concernant la réponse immunitaire T CD8, à J 15, soit 14 jours après l'administration de la 1^{ère} dose de vaccin on observe des taux de répondeurs de 27 à 34 %.

A J 29 la réponse immunitaire T CD8 était de 51 à 55 %.

Annexe 3. Incidence cumulée des cas de formes sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs

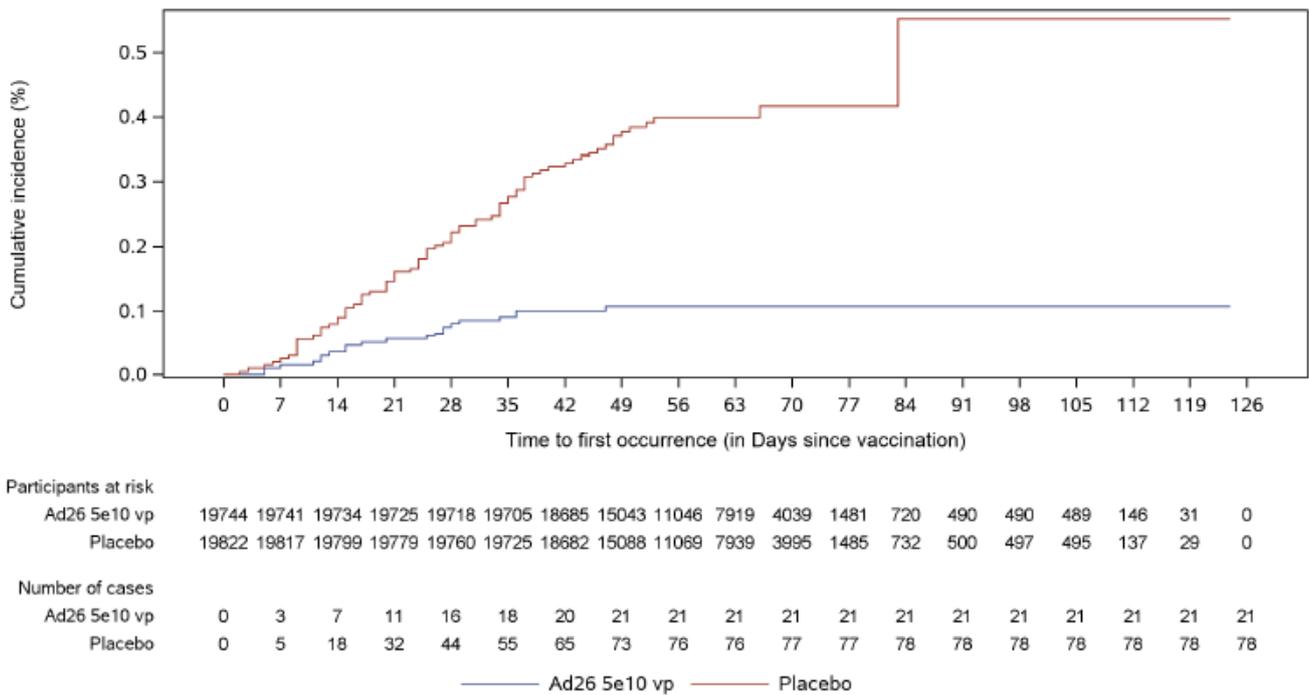


Figure 7 : Étude COV3001 – Incidence cumulée des cas de formes sévères/critiques de la Covid-19 chez des adultes séronégatifs – Population de l’analyse principale d’efficacité (population PP)

Annexe 4. Proportion de cas de Covid-19 confirmés correspondant aux principaux variants identifiés aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et au Brésil

Tableau 20 : Étude COV3001 – Proportion de cas de Covid-19 confirmés correspondant aux principaux variants identifiés aux Etats-Unis, en Afrique du Sud et au Brésil – Population FAS

	États-Unis	Afrique du Sud	Brésil
Données de séquençage disponibles	197 / 268 (73,5 %)	91 / 136 (66,9 %)	124 / 179 (69,3 %)
Séquence de référence (Wuhan-Hu1 + D614G)	190 / 197 (96,4 %)	3 / 91 (3,3 %)	38 / 124 (30,6 %)
Variant B.1.1.7 (Royaume-Uni, 20I/501Y.V1)	0	0	0
Variant B.1.351 (Afrique du Sud, 20H/501Y.V2)	0	86 / 91 (94,5 %)	0
Variant P.1 (Brésil, 20J/501Y.V3)	0	0	0
Variant B.1.429 (États-Unis, CAL.20C)	5 / 197 (2,5 %)	0	0
Variant P.2 (Brésil, Ref+E484K)	2 / 197 (1,0 %)	2 / 91 (2,2 %)	86 / 124 (69,4 %)

Annexe 5. Évolution de la charge virale (Log10 copies/ml) au cours d'une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 survenue à partir de 14 jours après la vaccination

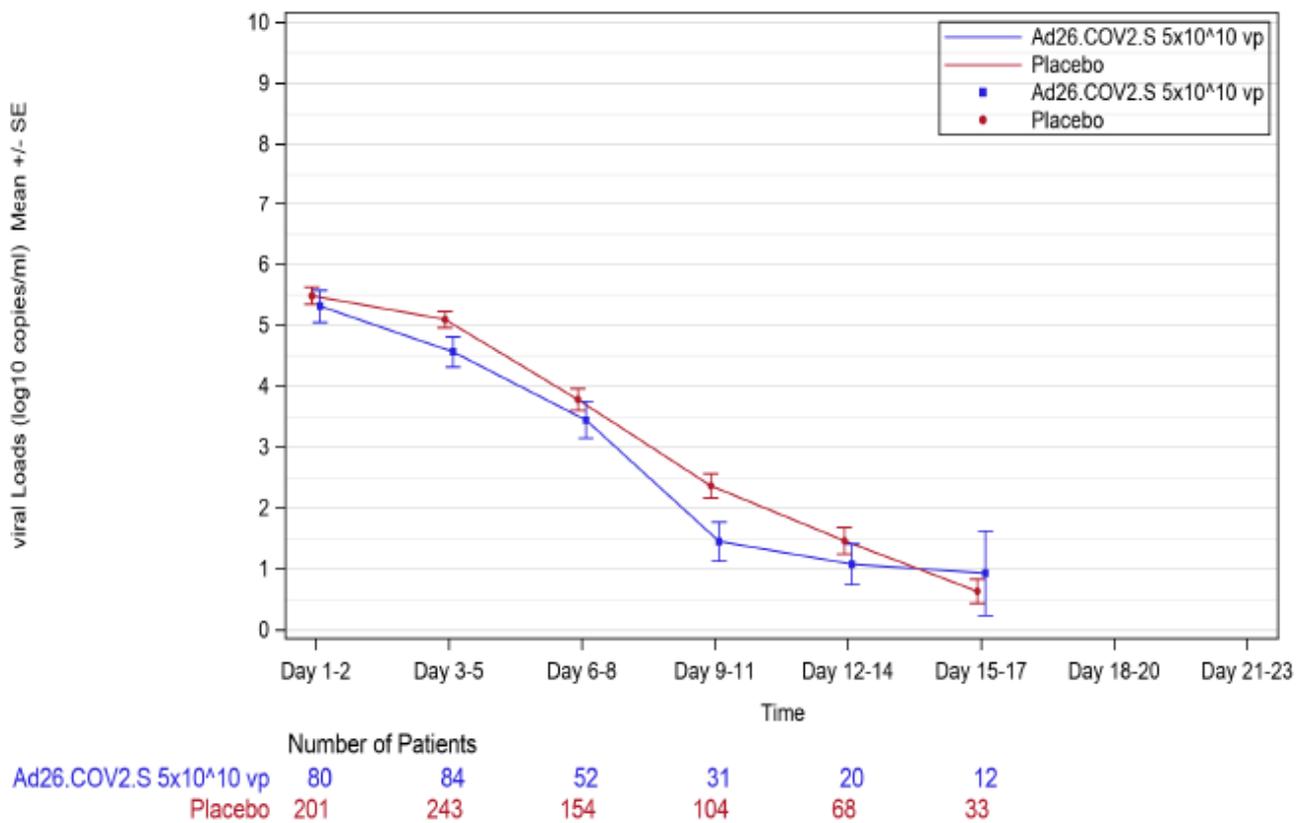


Figure 8 : Étude COV3001 – Évolution de la charge virale (Log₁₀ copies/ml) au cours d'une forme modérée à sévère/critique de Covid-19 survenue à partir de 14 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

Annexe 6. Analyses exploratoires de l'efficacité du vaccin évaluée à partir de 28 jours après la vaccination

Tableau 21 : Étude COV3001 – Analyses exploratoires de l'efficacité du vaccin évaluée à partir de 28 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale d'efficacité (population PP)

	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité (EV)
	Cas	Personnes-années	Cas	Personnes-années	% [IC95%]
Efficacité en fonction de la gravité des cas de Covid-19					
Formes symptomatiques	66	3 102,00	195	3 070,53	66,5 % [55,50 ; 75,05]
Formes sévères/critiques	5	3 106,15	34	3 082,58	85,4 % [54,15 ; 96,90]
Formes modérées	61	3 102,00	159	3 070,65	62,0 % [48,68 ; 72,21]
Formes légères	0	3 102,00	2	3 070,53	ND
Formes ayant conduit à une hospitalisation ^a	0	3 106,31	16	3 083,94	100 % [74,26 ; 100,00]
Efficacité chez les personnes avec ou sans comorbidités à l'inclusion ^a					
Avec comorbidités	44	1 132,99	105	1 119,99	58,6 % [40,57 ; 71,55]
Sans comorbidités	69	1 967,27	219	1 945,87	68,8 % [58,98 ; 76,58]
Participants infectés par le VIH	2	68,76	4	72,15	47,5 % [-266,03 ; 95,25]
Efficacité en fonction des régions du monde					
Amérique latine (Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Pérou)	58	1 320,81	148	1 313,34	61,0 % [46,87 ; 71,75]
États-Unis	32	1 403,35	112	1 375,60	72,0 % [58,19 ; 81,71]
Afrique du sud	23	376,10	64	376,93	64,0 % [41,19 ; 78,66]

^a Analyse prenant en compte tous les cas de Covid-19 confirmés par une PCR positive (indépendamment de la confirmation par le laboratoire central) ; ^b L'efficacité du vaccin n'est pas calculée lorsque moins de 6 cas sont observés pour un critère d'évaluation

Annexe 7. Événements indésirables graves non associés à la Covid-19 classés par système d'organes de l'étude COV3001, Full Analyse Set

Classe de système d'organes	Ad26.COV2.S N = 21 895 n (%)	Placebo N = 21 888 n (%)
Participants ayant 1 ou plusieurs évènements indésirables graves	83 (0,4)	96 (0,4)
Infections	23 (0,1)	27 (0,1)
Troubles du système nerveux	10 (< 0,1)	8 (< 0,1)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	10 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Blessures, empoisonnement et complication procédurale	9 (< 0,1)	9 (< 0,1)
Troubles généraux	5 (< 0,1)	7 (< 0,1)
Troubles gastro-intestinaux	4 (< 0,1)	8 (< 0,1)
Troubles hépatobiliaires	4 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Troubles cardiaques	3 (< 0,1)	14 (0,1)
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiques (en incluant kystes et polypes)	3 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Troubles rénaux et urinaires	3 (< 0,1)	5 (< 0,1)
Troubles vasculaires	3 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Troubles métaboliques et nutritionnels	2 (< 0,1)	5 (< 0,1)
Grossesse, post-partum et période périnatale	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Troubles psychiatriques	2 (< 0,1)	6 (< 0,1)
Troubles oculaires	1 (< 0,1)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Troubles cutanées et sous-cutanées	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Procédures chirurgicales et médicales	1 (< 0,1)	0
Troubles du système reproducteur	0	2 (< 0,1)

Annexe 8. Événements indésirables d'intérêts concernant les troubles du système immunitaire dont les réactions allergiques

	Groupe vaccin n (%)	Groupe placebo n (%)
Nombre de sujets présentant au moins un événement indésirable d'intérêt immunitaire les troubles du système	82 (0,4)	70 (0,3)
Réactions allergiques non anaphylactiques	77 (0,4)	65 (0,3)
Rash	24 (0,1)	16 (0,1)
Urticaire	8 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Hypersensibilité	6 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Dermatite allergique	4 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Rash pruritique	4 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Rhinite allergique	4 (< 0,1)	11 (0,1)
Conjonctivite allergique	3 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Toux allergique	2 (< 0,1)	0
Dermatite de contact	2 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Hypersensibilité médicamenteuse	2 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Eczéma	2 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Rash au site d'injection	2 (< 0,1)	0
Gonflement des lèvres	2 (< 0,1)	0
Rash maculo-papuleux	2 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Gonflement de la face	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Œdème allergique	1 (< 0,1)	0
Sinusite allergique	1 (< 0,1)	2 (< 0,1)
Angioœdème	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Dermatite	1 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Eruption médicamenteuse	1 (< 0,1)	0
Œdème de la paupière	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Rash maculaire	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Hypersensibilité au site d'injection	1 (< 0,1)	0

	Groupe vaccin n (%)	Groupe placebo n (%)
Rash au site de vaccination	1 (< 0,1)	0
Rash vulvovaginale	1 (< 0,1)	0
Collapsus cardiovasculaire	0	1 (< 0,1)
Erythème polymorphe	0	1 (< 0,1)
Urticaire au site d'injection	0	1 (< 0,1)
Réaction cutanée	0	1 (< 0,1)
Urticaire chronique	0	1 (< 0,1)
Dont : Anaphylaxies (selon une définition large du standard MedDRA query)	15 (0,1)*	8 (< 0,1)*
Urticaire	8 (< 0,1)	3 (< 0,1)
Gonflement de la lèvre	2 (< 0,1)	0
Gonflement de la face	2 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Œdème allergique	1 (< 0,1)	0
Angioœdème	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Œdème de la paupière	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Collapsus cardiovasculaire	0	1 (< 0,1)
Urticaire chronique	0	1 (< 0,1)
Autres troubles auto-immuns	5 (< 0,1)	4 (< 0,1)
Psoriasis	2 (< 0,1)	0
Syndrome de Guillain-Barré	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Arthrite rhumatoïde	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)
Sclérodermie	1 (< 0,1)	0
Gastrite chronique	0	1 (< 0,1)
Rectocolite hémorragique	0	1 (< 0,1)
Syndrome inflammatoire systémique	0	1 (< 0,1)
Sepsis	0	1 (< 0,1)

*Aucun de ces événements n'est considéré comme anaphylaxie selon les critères de la Brighton Collaboration

Annexe 9. Évènements thrombotiques / thrombo-emboliques

Groupe	Âge/sexe	Libellé de l'évènement	Jour post-vaccination	Résolutif	Grade/EIG*	Relié au vaccin*
Vaccin	90/H	Thrombose veineuse profonde	13	Résolutif	2/non	Non
	42/H	Thrombose veineuse profonde	19	Non résolutif	2/non	Non
	63/H	Thrombose veineuse profonde	22	Résolutif	4/oui	Non
	63/H	Thrombose veineuse d'un membre	23	Résolutif	2/non	Non
	52/H	Thrombose veineuse profonde	27	Résolutif	2/non	Oui
	72/H	Embolie veineuse	36	Non résolutif	2/oui	Non
	30/F	Embolie pulmonaire	3	Résolutif	4/oui	Non
	68/H	Embolie pulmonaire	7	Non résolutif	2/non	Non
	54/H	Embolie pulmonaire	45	Résolutif	3/oui	Non
	66/H	Embolie pulmonaire	57	Non résolutif	3/oui	Non
	25/H	Thrombose du sinus transverse	21	Résolutif	4/oui	Non
	82/H	Infarctus cérébral **	23	Résolutif	4/oui	Non
	49/F	Hémiplégie	28	Non résolutif	1/oui	Non
	82/H	Accident vasculaire cérébrale ischémique**	41	Résolutif	4/oui	Non
70/H	Infarctus du myocarde	12	Résolutif	3/oui	Non	
Placebo	57/H	Thrombose veineuse profonde	3	Non résolutif	2/non	Non
	44/H	Thrombose veineuse profonde	6	Résolutif	4/oui	Oui
	53/H	Embolie pulmonaire	29	Résolutif	4/oui	Non
	58/F	Occlusion carotidienne	9	Résolutif	4/oui	Non
	45/H	Hémiplégie	9	Résolutif	2/non	Non
	71/F	Accident vasculaire cérébral	22	Non résolutif	3/oui	Non
	78/H	Infarctus aigu du myocarde	3	Résolutif	3/oui	Non
	52/F	Infarctus aigu du myocarde	4	Résolutif avec séquelle	4/oui	Non
	61/H	Infarctus aigu du myocarde	62	Fatal	4/oui	Non
	42/F	Thrombose hémorroïdale	24	Résolutif	1/non	Non

*Selon l'investigateur

**Survenus chez le même participant

Source : FDA Briefing Document Janssen Ad26.COVID.S Vaccine for the Prevention of COVID-19 (19)

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
2. Haute Autorité de Santé. Décision n° 2020.0308/AC/SEESP du 17 décembre 2020 du collège de la Haute Autorité de santé portant adoption de recommandations complétant la recommandation vaccinale « Stratégie de vaccination contre le SARSCov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner ». Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3225548/fr/decision-n-2020-0308/ac/seesp-du-17-decembre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-portant-adoption-de-recommandations-completant-la-recommandation-vaccinale-strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner
4. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf
5. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-moderna-product-information_en.pdf
6. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca suspension for injection. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf
7. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen suspension for injection. COVID-19 vaccine (Ad26.COV2-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf
8. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique hebdomadaire du 11 mars 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-11-mars-2021>
9. Haute Autorité de Santé. Aspects immunologiques et virologiques de l'infection par le SARS-CoV-2. Variabilité génétique, réponses immunitaires, plateformes vaccinales et modèles animaux. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221567/fr/aspects-immunologiques-et-virologiques-de-l-infection-par-le-sars-cov-2
10. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin à ARNm COMIRNATY® (BNT162b2) dans la stratégie. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227132/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-place-du-vaccin-a-arnm-comirnaty-bnt162b2
11. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Moderna COVID19 mRNA (nucleoside modified). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3230287/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-moderna-covid-19-mrna-nucleoside-modified-dans-la-strategie
12. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du Covid-19 vaccine AstraZeneca®. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3235868/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-covid-19-vaccine-astrazeneca-dans-la-strategie
13. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2021.0008/AC/SEESP du 1^{er} mars 2021 du collège de la Haute Autorité de santé sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca chez les personnes âgées au vu des données préliminaires soumises au BMJ sur l'impact de la vaccination en Ecosse sur les hospitalisations. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240288/fr/avis-n-2021-0008/ac/seesp-du-1er-mars-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-sur-l-efficacite-du-vaccin-astrazeneca-chez-les-personnes-agees-au-vu-des-donnees-preliminaires-soumises-au-bmj-sur-l-impact-de-la-vaccination-en-ecosse-sur-les-hospitalisations
14. Haute Autorité de Santé. Modification du schéma vaccinal contre le SARSCov-2 dans le nouveau contexte épidémique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3234097/fr/modification-du-schema-vaccinal-contre-le-sars-cov-2-dans-le-nouveau-contexte-epidémique

15. World Health Organization. Draft landscape and tracker of COVID-19 candidate vaccines, 2 march 2021. Geneva: WHO; 2021.
<https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>
16. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim results of a phase 1-2a trial of Ad26.COV2.S Covid-19 vaccine. N Engl J Med 2021.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2034201>
17. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2020;586(7830):583-8.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2607-z>
18. Mercado NB, Zahn R, Wegmann F, Loos C, Chandrashekar A, Yu J, et al. Publisher correction: Single-shot Ad26 vaccine protects against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. Nature 2021;590:E25.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-03100-y>
19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee, U.S. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee meeting february 26, 2021. FDA briefing document. Janssen Ad26.COV2.S vaccine for the prevention of COVID-19. Silver Spring: FDA; 2021.
<https://www.fda.gov/media/146217/download>
20. U.S. Food and Drug Administration. Janssen COVID-19 vaccine [En ligne]. Silver Spring: FDA; 2021.
<https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/janssen-covid-19-vaccine>
21. U.S. Food and Drug Administration. Janssen COVID-19 vaccine EUA letter of authorization, february 27, 2021. Silver Spring: FDA; 2021.
<https://www.fda.gov/media/146303/download>
22. Santé Canada. Santé Canada homologue le vaccin contre la COVID-19 du fabricant Janssen, 5 mars 2021. Ottawa: Santé Canada; 2021.
<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/nouvelles/2021/03/sante-canada-homologue-le-vaccin-contre-la-covid-19-du-fabricant-janssen.html>
23. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2 – Extension des compétences vaccinales des professionnels de santé. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240075/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-extension-des-competences-vaccinales-des-professionnels-de-sante
24. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le SARS-CoV-2. Vaccination des personnes ayant un antécédent de Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237271/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-vaccination-des-personnes-ayant-un-antecedent-de-covid-19
25. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 – Symptômes prolongés suite à une Covid-19 de l'adulte - Diagnostic et prise en charge. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237041/fr/symptomes-prolonges-suite-a-une-covid-19-de-l-adulte-diagnostic-et-prise-en-charge
26. Haute Autorité de Santé. Réponses rapides dans le cadre de la Covid-19 - Démarche médicale pour la vaccination contre la Covid-19 – Premières phases. Mis à jour le 17 février 2021. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3227126/fr/reponses-rapides-dans-le-cadre-de-la-covid-19-consultation-de-prevaccination-contre-la-covid-19-en-soins-de-premier-recours-phase-1

Abréviations et acronymes

Ac	Anticorps
Ad26	Adénovirus 26
ADCP	Test de phagocytose cellulaire dépendante des anticorps
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMMc	Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CSS	Code de la Sécurité Sociale
DGS	Direction Générale de la Santé
EBV	Epstein-Barr virus
ECMO	Techniques d'assistance extracorporelle (extracorporeal membrane oxygenation)
EHPAD	Établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EP	Embolie pulmonaire
EV	Efficacité vaccinale
FAS	Population totale d'analyse (Full Set Analysis)
GMT	Moyenne Géométrique des Titres (geometric mean titre)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC 95%	Intervalle de Confiance à 95%
ICS	Test IntracellularStaining
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
J	Jour
LNP	Nanoparticules lipidiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
PGR	Plan de gestion des risques
PNH	Primates non humains
PP	Per Protocol
pv	Particules virales
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SMG	Standard MedDRA query
TVP	Thrombose veineuse profonde
USLD	Unité de soins de longue durée
VHB	Virus de l'hépatite B

VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VNA	Test de neutralisation du virus
wtVNA	Test de neutralisation du virus sauvage

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

