

Avis n° 2022.0004/AC/SESPEV du 13 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19

Le collège de la Haute Autorité de santé ayant valablement délibéré en sa séance du 13 janvier 2022,

Vu les articles L. 161-37 et suivants du code de la sécurité sociale ;

Vu l'article L. 3111-1 du code de la santé publique ;

Vu la saisine du Directeur Général de la santé en date du 17 décembre 2021 relative à l'utilisation du vaccin Janssen dans le cadre de la campagne de rappel.

ADOpte L'AVIS SUIVANT :

À la suite de la modification de l'AMM conditionnelle du vaccin Janssen (Ad26.COv2-S) du 15 décembre 2021 prévoyant :

1. qu'une deuxième dose de ce vaccin (dite de rappel dans le RCP) puisse être administrée au moins 2 mois après la première dose chez les personnes âgées de 18 ans et plus ;
2. qu'une dose de rappel de ce vaccin puisse être administrée comme dose de rappel hétérologue après un schéma de primo-vaccination complet par un vaccin à ARNm (l'intervalle d'administration de la dose de rappel hétérologue est le même que celui autorisé pour la dose de rappel du vaccin utilisé pour la primo-vaccination),

la HAS a été saisie par la DGS afin d'évaluer la place du vaccin Janssen dans la campagne de rappel de vaccination contre la COVID-19 compte tenu de la persistance de réticences liées aux vaccins ARNm.

La HAS a pris en considération :

– Les avis et recommandations de la HAS suivants :

- ▶ Les recommandations vaccinales publiées le 12 mars 2021 concernant le vaccin Janssen¹, recommandant l'utilisation du vaccin selon son AMM conditionnelle chez les personnes âgées de 18 ans et plus dans le cadre de la stratégie de vaccination contre la Covid-19 ;
- ▶ L'avis du 12 mai 2021² concernant la restriction de l'utilisation du vaccin Janssen chez les personnes âgées de 55 ans et plus à la suite de la survenue, très rare, de cas de syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT) ;
- ▶ L'avis du 8 juillet 2021³ précisant qu'en l'absence d'alternative, le vaccin Janssen pourrait être proposé aux français âgés de moins de 55 ans résidant à l'étranger, dans le cadre d'une décision médicale partagée et après leur avoir apporté une information claire sur la connaissance des risques liés à l'administration de ce vaccin ;

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242795/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-covid-19-janssen

² https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-05/ac_2021_0032_avis_population_cible_vaccins_adenovirus_cd_2021_05_12_vd.pdf

³ [avis_n2021.0048_ac_seesp_du_8_juillet_2021_du_college_has_concernant_lelargissement_de_la_cible_vaccinale_du_vaccin_janssen.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-07/avis_n2021.0048_ac_seesp_du_8_juillet_2021_du_college_has_concernant_lelargissement_de_la_cible_vaccinale_du_vaccin_janssen.pdf) (has-sante.fr)

- ▶ Les recommandations vaccinales du 23 août 2021⁴ précisant la nécessité de l'administration aux personnes primovaccinées avec une dose de vaccin Janssen d'une dose supplémentaire avec un vaccin à ARNm (Comirnaty ou Spikevax) à partir de 4 semaines après la première dose de vaccin Janssen ;
 - ▶ L'avis du 18 novembre 2021⁵ relatif à la pertinence d'une extension de la population éligible à une dose de rappel : cet avis précise « que la dose supplémentaire de vaccin à ARNm précédemment recommandée suite à l'administration d'une dose du vaccin Janssen, n'est pas à considérer comme une dose de rappel mais comme une dose additionnelle visant à compléter le schéma vaccinal initial » ; La HAS souhaite rappeler que les personnes ayant reçu deux injections de vaccins - dont au moins une dose du vaccin Janssen - sont éligibles à un rappel avec un vaccin à ARNm à partir de 3 mois suivant la dernière dose conformément à l'avis publié le 23 décembre 2021⁶.
- **Les données soumises à l'EMA** ayant permis le 15 décembre 2021 d'obtenir un avis favorable concernant l'administration d'une **deuxième dose** (dite de rappel dans le RCP) du vaccin Covid-19 Janssen au moins 2 mois après la primo-vaccination avec **une seule dose** de Janssen ainsi que la possibilité d'administrer ce vaccin comme dose de rappel hétérologue après un schéma de primo-vaccination complet par un vaccin à ARNm :
- ▶ **Les données d'efficacité** de l'étude de Phase 3 COV3009 (ENSEMBLE 2, les participants ont été randomisés pour recevoir 2 doses d'Ad26.COVS ou un placebo entre novembre 2020 et juin 2021, dont 16 751 participants inclus dans la cohorte pour analyser l'efficacité vaccinale à partir de 14 jours après la dose de rappel (8 655 participants et 8 096 respectivement). Cette étude montre une efficacité de 75,2 % [IC 95 % : 54,6 ; 87,3] contre les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et de 100 % [IC 95 % : 32,6 ; 100,0] contre les formes sévères au moins 14 jours après la deuxième dose, mais ne montre pas d'efficacité contre les formes asymptomatiques (34,2 % [IC 95 % : -6,4 ; 59,8]). La souche virale dominante au cours de l'étude était le variant Alpha (38,2 % des cas confirmés dans l'étude) ; les variants Beta et Delta étant retrouvés dans 7,2 % et 4,1 % des cas respectivement. Aucun cas n'était lié au variant Omicron (Tableau 2 en annexe) ;
 - ▶ **Les données d'immunogénicité** de l'étude COV3009 (ENSEMBLE 2) qui montrent une augmentation de la moyenne géométrique des concentrations d'anticorps de liaison de 7,2 fois entre le début de l'étude et J29, de 10,4 fois entre le début de l'étude et J57 et de 40,5 fois entre le début de l'étude et J71, ou de 4,7 fois entre J57 (avant la deuxième dose) et J71 ;
 - ▶ **Les données d'immunogénicité issues de l'essai clinique DMID 21-0012⁷** - essai de phase 1/2 contrôlé et ouvert conduit aux États-Unis - qui évalue les réponses immunitaires chez 458 adultes ayant reçu une dose de rappel avec le vaccin Pfizer 30µg, Moderna 100µg ou Janssen au moins 12 semaines après une primo-vaccination par un vaccin à ARNm (2 doses de Moderna [100 µg] ou 2 doses de Pfizer [30 µg]) ou par le vaccin Janssen. Les données publiées⁸ de cette étude, toujours en cours, montrent qu'une dose de rappel par le vaccin Janssen est immunogène quel que soit le vaccin administré en primovaccination. **Cependant, les moyennes géométriques des titres d'anticorps de liaison et neutralisants à J15 après la dose de rappel étaient toujours plus élevées lorsque le rappel était réalisé avec un vaccin à ARNm, comparativement au vaccin Janssen, quel que soit le schéma de primovaccination initial** (cf. tableau 5 en annexe). Ces données préliminaires suggèrent que si **l'administration d'une dose de rappel par le vaccin Janssen induit un renforcement de la réponse immunitaire,**

⁴ https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-08/avis_n2021.0061.ac.seesp_du_23_aout_2021_du_college_de_la_has_sur_la_campagne_de_rappel_vaccinal_contre_la_covid_19.pdf

⁵ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300292/fr/avis-n-2021-0082/ac/sespev-du-18-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-pertinence-d-un-rappel-chez-les-sujets-avec-antecedents-d-infection-par-le-sars-cov-2-vaccines-par-une-dose-de-vaccin-contre-la-covid-19-et-chez-les-sujets-infectes-apres-une-primovaccination-complete-ou-incomplete

⁶ [Avis n° 2021.0088/AC/SESPEV du 23 décembre 2021 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la diminution du délai entre primovaccination et administration d'une dose de rappel et à l'administration d'une dose de rappel chez les adolescents fragiles âgés de 12 à 17 ans \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3300292/fr/avis-n-2021-0082/ac/sespev-du-18-novembre-2021-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-pertinence-d-un-rappel-chez-les-sujets-avec-antecedents-d-infection-par-le-sars-cov-2-vaccines-par-une-dose-de-vaccin-contre-la-covid-19-et-chez-les-sujets-infectes-apres-une-primovaccination-complete-ou-incomplete)

⁷ DMID 21 0012: Heterologous Platform Boost Study. Mix and Match. Vaccines and Biological Products Advisory Committee. October 14-15, 2021 NIH/NIAD

⁸ Atmar RL, et al. (2021). Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. medRxiv.

celui-ci est nettement moins marqué qu'avec les doses de rappel des vaccins à ARNm. Ces résultats **encore préliminaires** nécessitent toutefois d'être confirmés par d'autres études, en particulier vis-à-vis du variant Omicron.

- ▶ **Les données de sécurité** d'une dose de rappel **homologue** du vaccin Janssen administrée environ 2 mois après la primo-vaccination issues de l'exposition de 8 646 participants âgés de 18 ans et plus au vaccin candidat durant la phase de double insu de l'étude de Phase 3 COV3009, qui ont montré un profil de sécurité similaire de la dose de primo-vaccination comparé à celle de rappel. **Une tendance générale à une réactogénicité locale et systémique plus faible a été observée chez les adultes plus âgés (≥ 60 ans).** Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié⁹.
 - ▶ **Les données de sécurité issues de l'essai clinique DMID 21-0012 évaluant la réactogénicité** du vaccin Janssen administrée environ 12 semaines après la primo-vaccination par vaccins à ARNm ou après une première dose du vaccin Janssen. Cette étude montre une réactogénicité systémique plus faible chez les sujets ayant reçu une deuxième dose du vaccin Janssen (n = 50 participants) comparativement à ceux ayant reçu dose du vaccin Janssen après une primovaccination par un vaccin à ARNm (Comirnaty [n = 51 participants] ou Spikevax [n = 49 participants]). Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison du faible effectif concerné.
 - ▶ **Les données de pharmacovigilance disponibles au niveau mondial suite à l'administration de plus de 36 millions de doses du vaccin Ad26.COVID-S et le signal identifié suite à la survenue de très rares cas de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopenie (STT) après l'administration d'une dose de primovaccination.** Au cours de la phase en double insu de l'étude COV3009, aucun cas de STT n'a été rapporté dans le groupe Ad26.COVID-S⁸.
- **L'évolution épidémiologique récente** : En semaine 52, une très forte progression de la circulation du SARS-CoV-2 a été observée sur l'ensemble du territoire (+129% par rapport à la semaine 51), en lien avec la diffusion très rapide du variant Omicron. Le taux d'incidence (corrigé pour l'effet du jour férié du 1er janvier) a atteint 1 908 cas pour 100 000 habitants, c'est-à-dire que près de 2% de la population française avait un test positif en S52. Il s'élevait à 3 606 pour 100 000 habitants (+103%) chez les 20-29 ans et 2 905 pour 100 000 habitants (+112%) chez les 30-39 ans. Les plus fortes augmentations du taux d'incidence étaient observées en Outre-mer, notamment à Mayotte (870 pour 100 000 habitants, +664%) et en Guadeloupe (1 218 pour 100 000 habitants, +486%). Les nouvelles hospitalisations étaient en hausse dans la quasi-totalité des régions, plus marquée chez les moins de 40 ans, et particulièrement chez les moins de 10 ans. En parallèle, au 4 janvier 2022, 77,2% de la population totale avait reçu une primo-vaccination complète. Parmi les personnes de 18 ans et plus, 48,4% avait reçu une dose de rappel (72,9% parmi les 65 ans et plus).
- **Des données d'observation provenant d'Afrique du Sud qui rapportent une efficacité vaccinale en vie réelle du vaccin Janssen contre les hospitalisations attribuées à une infection par le SARS-Cov-2 dans un contexte où le variant Omicron est devenu dominant dans le pays.** Ces données de l'étude Sisonke-2, publiées dans un preprint, rapportent une efficacité vaccinale du vaccin Janssen contre les hospitalisations de 85 % [IC 95 % : 54 ; 95] 1 à 2 mois après une dose de rappel administrée 6 à 9 mois après la dose de primovaccination chez des professionnels de santé âgés de 18 ans et plus, par rapport à une cohorte de personnes non vaccinées inscrites dans le même organisme¹⁰. La taille de la cohorte utilisée pour estimer l'efficacité du vaccin 1 à 2 mois après la dose de rappel était faible (n = 823), mais des cohortes plus importantes ont été utilisées pour fournir des estimations 0 à 13 jours (n = 1799, 63 % [IC 95 % : 31 ; 81]), 14 à 27 jours (n = 2514, 84 % [IC 95 % : 67 ; 92]) après la dose de rappel. Aucune donnée d'efficacité en vie réelle n'a été publiée par groupe d'âge. Cette étude a été réalisée sur une cohorte de professionnels suivie en prospectif. L'étude présente plusieurs limites, notamment le fait que l'efficacité du vaccin a été estimée pendant une période où le variant Omicron est devenu dominant dans le pays mais la part des infections attribuée au variant Omicron n'a pas été confirmée. Un grand nombre d'individus n'a pas été inclus dans l'analyse de l'efficacité

⁹ [Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting October 15, 2021 - FDA Briefing Document - EUA amendment request for a booster dose for the Janssen COVID-19 Vaccine](#)

¹⁰ <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.28.21268436v1>

vaccinale, et cela n'est pas discuté dans le manuscrit. En outre, le statut vaccinal des individus du groupe contrôle (considérés comme « non vaccinés ») est incertain et n'a pas pu être vérifié ;

- **Les récentes recommandations internationales** (notamment USA, Italie, Allemagne et Islande) préconisant que les personnes éligibles à un rappel vaccinal contre la Covid-19 reçoivent un vaccin à ARNm (Cominarty de Pfizer-BioNTech ou Spikevax de Moderna) plutôt qu'un vaccin à adénovirus comme le vaccin Janssen, une recommandation faite sur la base de données d'efficacité en vie réelle du vaccin ainsi que des données de tolérance avec prise en compte des effets indésirables graves. Le CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) précise cependant que le vaccin Janssen peut être envisagé aux USA pour les personnes qui ne souhaitent pas recevoir de vaccin à ARNm ou qui en auraient un accès limité et aux personnes qui ont présenté un évènement indésirable grave aux vaccins Cominarty ou Spikevax, notamment de type anaphylactique.

La HAS estime qu'il convient de privilégier l'accès aux vaccins qui confèrent la meilleure protection dans le contexte où les données d'efficacité contre le nouveau variant Omicron (primovaccination et dose de rappel) sont encore parcellaires. Dans ce contexte, il importe aussi d'offrir différentes options vaccinales à la population française afin que chacun puisse bénéficier d'une protection optimale pour réduire le risque de forme grave, notamment avec une dose de rappel, et au niveau populationnel pour augmenter la couverture vaccinale.

Dans cette perspective, **la HAS recommande de privilégier la vaccination (primovaccination et dose de rappel) avec des vaccins à ARNm quand cela est possible, y compris pour ceux qui ont déjà reçu une dose du vaccin Janssen.**

Dans les autres cas (personnes qui ne souhaitent pas recevoir de vaccin à ARNm, ou qui ont présenté un évènement indésirable grave aux vaccins à ARNm), la HAS recommande les alternatives suivantes :

- Les personnes **non vaccinées contre la Covid-19 et âgées de 55 ans et plus** peuvent recevoir soit le vaccin **Janssen** avec un schéma de primovaccination à **deux doses** (espacées de 2 mois), soit le vaccin **Novavax** avec un schéma de primovaccination à **deux doses** (espacées de 3 semaines) ;
- Les personnes ayant reçu une **seule dose de vaccin Janssen et âgées de 55 ans et plus** peuvent recevoir une **deuxième dose du vaccin Janssen à partir de 2 mois** ;
- Les personnes **non vaccinées âgées de moins de 55 ans** peuvent recevoir le vaccin **Novavax** avec un schéma de primovaccination à **deux doses** (espacées de 3 semaines). La primovaccination avec le vaccin **Janssen** peut également être envisagée uniquement en cas d'indisponibilité du vaccin **Novavax**, dans le cadre d'une décision médicale partagée et après avoir apporté aux personnes concernées une information claire sur la connaissance des risques liés à l'administration de ce vaccin, en particulier, sur la survenue de cas graves de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie rapportés dans les 3 semaines suivant la vaccination ;
- Les personnes **éligibles à une dose de rappel âgées de 55 ans et plus** peuvent recevoir une dose de rappel avec le vaccin **Janssen** à partir de 3 mois après un schéma de primo-vaccination complet avec un vaccin à ARNm (rappel hétérologue). Une dose de rappel avec le vaccin **Janssen** peut également être envisagée chez les personnes âgées de **moins de 55 ans** dans le cadre d'une décision médicale partagée et après avoir apporté aux personnes concernées une information claire sur la connaissance des risques liés à l'administration de ce vaccin, en particulier, sur la survenue de cas graves de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie rapportés dans les 3 semaines suivant la vaccination ;
- Concernant le vaccin **Novavax**, la HAS rappelle qu'il est probable que, comme pour les autres vaccins contre la Covid-19, l'obtention d'une protection durable nécessite l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination complète, bien que cette dose ne soit pas prévue par l'AMM et qu'il n'y ait pas, à ce jour, des données en vie réelle disponibles (évaluant l'efficacité et la tolérance d'un rappel) permettant d'en justifier l'administration à ce jour.

La HAS adaptera cette recommandation en fonction des nouvelles données cliniques disponibles et souligne l'importance de disposer prochainement de :

- ▶ données d'immunogénicité concernant le pouvoir neutralisant des anticorps induits par le vaccin Janssen sur le variant Omicron, en particulier en rappel après primovaccination avec Janssen ou un autre vaccin ;
- ▶ données en vie réelle complémentaires concernant la durée de protection après un schéma à 2 doses du vaccin Janssen ;
- ▶ données en vie réelle concernant la persistance à long terme de la protection induite par un schéma vaccinal à deux doses de Janssen ;
- ▶ données relatives à l'efficacité et à la tolérance d'une troisième dose (dose de rappel) avec Janssen.

Enfin, la HAS tient à souligner que, dans le contexte épidémique actuel, il est primordial **de poursuivre les efforts de vaccination des personnes non encore vaccinées ainsi que l'administration du rappel**, en particulier chez les sujets les plus âgés et les plus à risque de formes graves (sujets atteints de comorbidités antérieurement listées par la HAS).

Il reste également nécessaire **d'associer la vaccination au renforcement de l'adhésion aux gestes barrières** dont la réduction des contacts, le port du masque sur le nez et la bouche et l'aération fréquente des lieux clos, **au dépistage des personnes contacts avec un cas et aux mesures d'isolement des cas**, compte tenu de l'intérêt de ces mesures pour contenir l'épidémie de Covid-19, afin de préserver le système de soins.

Le présent avis sera publié au Bulletin officiel de la Haute Autorité de santé.

Fait le 13 janvier 2022,

Pour le collège :
La présidente de la Haute Autorité de santé,
Pr Dominique LE GULUDEC
Signé

Annexe

Résumé d'étude COV3009 (ENSEMBLE 2)

L'étude COV3009 (ENSEMBLE 2) visait à évaluer l'efficacité de 2 doses homologues d'Ad26.COV2.S administrées à 56 jours d'intervalle. 31 300 participants ont été randomisés pour recevoir 2 doses d'Ad26.COV2.S ou un placebo (15 708 et 15 592 respectivement). La date limite pour les données était le 25 juin 2021. L'aveugle a été levé dès qu'ils étaient éligibles pour un autre vaccin autorisé ou approuvé pour une utilisation en urgence, et ceux qui avaient initialement reçu le placebo se sont vus proposer une dose d'Ad26.COV2.S après l'aveugle a été levé. Pour cette raison, la taille finale de la cohorte de la phase en double aveugle de l'étude était de 8 655 et 8 096 (Ad26.COV2.S et placebo respectivement). Tous les participants ont été inclus dans le groupe d'analyse complète (FAS), et 14 492 participants (7 484 et 7 008 respectivement) ont été inclus dans le groupe Per-Protocole (PP). 2 459 participants (701 et 1 758 respectivement) n'ont pas été inclus dans l'analyse finale de la phase en double aveugle de l'essai clinique, pour les raisons énumérées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Groupe d'analyse complet : données démographiques, et raisons pour lesquelles les participants ont été retirés de l'étude COV3009.

	Ad26.COV2.S	Placebo	Tous les participants
Groupe d'analyse complète (FAS)	15 708	15 592	31 300
Groupe d'efficacité per-protocole (PP)	7 848 (47,6 %)	7 008 (44,9 %)	14 492 (46,3 %)
Arrêt prématuré de l'étude	1 191 (5,4 %)	1 923 (8,8 %)	3 114 (9,9 %)
Retrait d'un participant	468 (3,0 %)	1 273 (8,2 %)	1 741 (5,6 %)
Perdu de vue	170 (1,1 %)	219 (1,4 %)	389 (1,2 %)
Introduction d'un médicament non prévu au protocole	10 (0,1 %)	75 (0,5 %)	85 (0,3 %)
Décision du médecin	15 (0,1 %)	6 (<0,1 %)	21 (0,1 %)
Décès	6 (<0,1 %)	13 (0,1 %)	19 (0,1 %)
Événement indésirable	5 (<0,1 %)	10 (0,1 %)	15 (<0,1 %)
Déviations du protocole	1 (<0,1 %)	7 (<0,1 %)	8 (<0,1 %)
Orientation vers un autre essai clinique	0	3 (<0,1 %)	3 (<0,1 %)
Problème technique	0	2 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Grossesse	0	1 (<0,1 %)	1 (<0,1 %)
Autre	26 (0,2 %)	149 (1,0 %)	175 (0,6 %)
Participation au traitement de l'étude en cours	7 061 (45,0 %)	6 329 (40,6 %)	13 390 (42,8 %)
Participation au traitement terminée	6 522 (41,5 %)	5 519 (35,4 %)	12 041 (38,5 %)
Âge moyen (SD)	51,6 (14,39)	51,5 (14,49)	51,6 (14,44)
Âge médian (fourchette)	53,0 (18 ; 99)	53,0 (18 ; 95)	53,0 (18 ; 99)
Âge IQR	(42,0 ; 62,0)	(42,0 ; 62,0)	(42,0 ; 62,0)
18 à 39 ans	3 166 (20,2 %)	3 188 (20,4 %)	6 354 (20,3 %)
40 à 59 ans	6 923 (44,1 %)	6 790 (43,5 %)	13 713 (27,4 %)
60 à 69 ans	4 313 (27,5 %)	4 276 (27,4 %)	8 589 (27,4 %)
70 à 79 ans	1 181 (7,5 %)	1 211 (7,8 %)	2 392 (7,6 %)
80 ans et plus	124 (0,8 %)	127 (0,8 %)	251 (0,8 %)
Femme	7 391 (47,1 %)	7 429 (47,6 %)	14 820 (47,3 %)
Hommes	8 314 (52,9 %)	8 160 (52,3 %)	16 474 (52,6 %)
IMC moyen (kg/m², SD)	27,50 (5,790)	27,50 (5,759)	27,50 (5,775)
IMC médian (kg/m², gamme)	26,50 (14,0 ; 67,3)	26,60 (14,2 ; 73,2)	26,60 (14,0 ; 73,2)
IMC IQR (kg/m²)	(23,50 ; 30,20)	(23,60 ; 30,10)	(23,60 ; 30,20)
Obèse (IMC 30+)	4 142 (26,4 %)	4 068 (26,1 %)	8 210 (26,3 %)
Une ou plusieurs comorbidités	6 519 (41,5 %)	6 434 (41,3 %)	12 953 (41,4 %)

Cas attribués aux *Variants of Concern*

Parmi les 31 300 participants du groupe de l'analyse complète, 469 cas d'infection par le SARS-CoV-2 ont été signalés, dont 319 pour lesquels les données de séquençage étaient suffisantes pour identifier le variant du virus attribuable à l'infection. La proportion de cas attribuables à chaque *Variant of Concern* ou *Variant of Interest* est présentée dans le tableau ci-dessous.

La séquence de référence est définie comme la séquence SARS-CoV-2 Wuhan-Hu1 avec l'ajout de la variation d'acide aminé D614G.

Aucun cas disposant de données de séquençage n'a été attribué à le variant Omicron récemment apparue (B.1.1.529).

Tableau 2. Proportion de cas de SARS-CoV-2 confirmés attribuables aux *Variants of Concern* ou *Variants of Interest*.

Groupe d'analyse complète	31 300
Cas (cas avec données de séquençage)	469 (319)
Séquence de référence	19 (6,0 %)
B.1.1.7 (Alpha)	122 (38,2 %)
B.1.351 (Beta)	23 (7,2 %)
B.1.617.2/AY.1/AY.2 (Delta)	13 (4,1 %)
B.1.427/429 (Epsilon)	8 (2,5 %)
B.1.525 (Eta)	2 (0,6 %)
P.1 (Gamma)	13 (4,1 %)
B.1.526 (Iota)	3 (0,9 %)
B.1.617.1 (Kappa)	0
C.37 (Lambda)	1 (0,3 %)
P.3 (Theta)	0
P.2 (Zeta)	10 (3,1 %)
B.1.621	45 (14,1 %)
C.36.2	1 (0,3 %)
R.1	0
B.1.1.519	3 (0,9 %)
Autre+E484K	9 (2,8 %)
Autre	47 (14,7 %)

Données d'immunogénicité

Étude COV3009 - deuxième dose à 2 mois

Les concentrations d'anticorps spécifiques de liaison et les taux de répondeurs ont augmenté à la fois après la première et la deuxième vaccination (Tableau 3). L'augmentation moyenne géométrique était de 7,2 fois entre le début de l'étude et le 29e jour ; de 10,4 fois entre le début de l'étude et le 57e jour, et de 40,5 fois entre le début de l'étude et le 71e jour ou de 4,7 fois entre le 57e jour (avant la 2e dose) et le 71e jour. Les taux de répondeurs au jour 29, au jour 57 et au jour 71 étaient respectivement de 91,9 %, 94,7 % et 100 %.

Tableau 3. Augmentation des concentrations d'anticorps spécifiques après la première et la deuxième dose du vaccin AD26.COV2.S par rapport au placebo.

SARS-CoV-2 S Binding Antibodies (ELISA Unit (EU)/mL): Descriptive Statistics; Immuno Set PPI (Study VAC31518COV3009)		
Analysis set: Immuno Set PPI Population	Ad26 5e10 vp Double-Blind 187	Placebo Double-Blind 166
Baseline		
N	157	149
Geometric mean (95% CI)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)
Positive sample n (%) (95% CI)	7 (4.5%) (1.8; 9.0)	2 (1.3%) (0.2; 4.8)
Day 29		
N	140	124
Geometric mean (95% CI)	367 (295; 456)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)
Positive sample n (%) (95% CI)	131 (93.6%) (88.1; 97.0)	7 (5.6%) (2.3; 11.3)
Geometric mean increase (95% CI) from Baseline	7.2 (5.8; 8.9)	1.1 (1.0; 1.2)
Responders n/N* (%) (95% CI)	113/123 (91.9%) (85.6; 96.0)	5/112 (4.5%) (1.5; 10.1)
Day 57		
N	150	111
Geometric mean (95% CI)	518 (422; 635)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)
Positive sample n (%) (95% CI)	143 (95.3%) (90.6; 98.1)	4 (3.6%) (1.0; 9.0)
Geometric mean increase (95% CI) from Baseline	10.4 (8.4; 12.8)	1.1 (1.0; 1.3)
Responders n/N* (%) (95% CI)	125/132 (94.7%) (89.4; 97.8)	3/102 (2.9%) (0.6; 8.4)
Day 71		
N	78	62
Geometric mean (95% CI)	2220 (1794; 2748)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)
Positive sample n (%) (95% CI)	78 (100.0%) (95.4; 100.0)	5 (8.1%) (2.7; 17.8)
Geometric mean increase (95% CI) from Baseline	40.5 (32.6; 50.2)	1.3 (0.9; 1.8)
Geometric mean increase (95% CI) from Pre-Dose 2	4.7 (3.8; 5.7)	1.1 (0.9; 1.4)
Responders n/N* (%) (95% CI)	68/68 (100.0%) (94.7; 100.0)	4/53 (7.5%) (2.1; 18.2)

Key: CI = confidence interval

N = number of subjects with data

N* = number of subjects with data at baseline and at that time point.

Exact Clopper-Pearson 95% confidence intervals are shown for Positive sample and Responders.

Positive sample refers to a quantifiable response (sample interpretation).

The assay status is: validated.

[TIRHUM21.RTF] [VAC31518\VAC31518COV3009\DBR_IA1\RE_IA1\PROD\TIRHUM21.SAS] 22SEP2021, 04:49

Variants of concern – deuxième dose à 2 mois

Les réponses immunitaires en termes d'anticorps neutralisants contre l'alpha et le bêta VOC ont été évaluées au jour 71, 15 après la réception de la deuxième dose ou du placebo (

Tableau 4).

Après une deuxième dose du vaccin, les moyennes géométriques des titres (MGT) contre le variant Beta étaient 4 fois plus élevés que les MGT après une dose. Les MGT pour la souche Beta reste inférieures à celui de la souche de référence (MGT de 15,2 après 2 doses).

Contre le variant Alpha, les MGT étaient 3,5 fois plus élevées chez les participants qui ont reçu une deuxième dose par rapport aux MGT après une dose du vaccin. Les MGT pour le variant Alpha restent inférieures à celles de la souche de référence (MGT de 4,2 après 2 doses).

Tableau 4. Résultats d'immunogénicité contre les variants Alpha et Beta 15 jours après une seconde dose du vaccin Ad26.COVS administrée 2 mois après la première dose.

SARS-CoV-2 B.1.1.7 (Alpha) and B.1.351 (Beta) Variant Neutralization (wtVNA): Descriptive Statistics (IC50) at Day 71; Cohort 1a; PPI Set (VAC31518COV1001)			
	Ad26 5e10, Ad26 5e10	Ad26 5e10, PL	PL, PL
Analysis set: PPI Population	74	75	76
Day 71 (Reference)			
N (VNA subset)	6	14	22
Geometric Mean (95% CI)	1,656 (1,046; 2,622)	375 (271; 519)	< LLOQ (< LLOQ; < LLOQ)
Fold difference (2-dose/1-dose)	4.42		
Day 71 (Alpha)			
N (VNA subset)	6	14	4
Geometric Mean (95% CI)	398 (282; 561)	113 (82; 155)	10 (.; .)
Fold difference (2-dose/1-dose)	3.52		
Day 71 (Beta)			
N (VNA subset)	6	14	
Geometric mean (95% CI)	109 (81;146)	27 (18;41)	20 (6;71)
Fold difference (2-dose/1-dose)	4.04		

CI = confidence interval. N = number of subjects with data. Note: Ad26 5e10: Ad26.COVS 5x10¹⁰ vp; PL: Placebo. The assay range may change as the assay becomes validated.

Adapted from: [turhum61-cla.rtf] [Findings/is/pgm/is01.sas] 25AUG2021, 4:30:52PM SAS 9, [turhum_61_301-cla.rtf] [Findings/is/pgm/is22.sas] 25AUG2021, 5:03:58PM SAS 9.4, [turhum301-cla.rtf] [Findings/is/pgm/is01.sas] 25AUG2021, 4:49:33PM SAS 9 and [turhum401-cla.rtf] [Findings/is/pgm/is01.sas] 25AUG2021, 4:50:47PM SAS 9.4

Étude NCT04889209 (DMID 21-0012) - dose de rappel hétérologue

L'étude DMID 21-0012 (NCT04889209) est un essai clinique ouvert de phase I/II mené aux États-Unis pour comparer les schémas de rappel de la vaccination hétérologue et homologue.

458 adultes âgés de plus de 18 ans, n'ayant jamais été infectés par le SARS-CoV-2 et ayant reçu l'un des trois vaccins COVID-19 disponibles aux États-Unis au moins 12 semaines avant leur inscription, ont reçu un rappel de Ad26.COVS, mRNA-1273 ou BNT162b2.

Les résultats primaires étaient la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité humorale aux jours 15 et 29¹¹.

Le taux des anticorps de liaison (bAb) de base contre la souche WA-1 était de 3 à 15 fois inférieur chez les personnes ayant reçu une dose unique de Ad26.COVS par rapport aux vaccins à ARNm. Tous les groupes ont montré une augmentation des bAb après le rappel. Une augmentation de 2 fois ou plus du taux de bAb a été observée chez 98 à 100 % des receveurs d'Ad26.COVS, 96 à 100 % des receveurs de mRNA-1273 et 98 à 100 % des receveurs de BNT162b2 après l'administration de doses de rappel de mRNA. L'injection de rappel d'Ad26.COVS a augmenté les titres de bAb chez tous les participants (

Tableau 5), mais les participants ayant reçu l'injection de rappel d'Ad26.CoV.2 ont atteint un niveau 7 à 10 fois inférieur à celui des participants ayant reçu un vaccin à ARNm.

Tous les sérums des participants qui avaient reçu le mRNA-1273 comme primovaccination présentaient une activité neutralisante avant le rappel contre la souche D614G lors de l'inscription à l'étude, tandis que les sérums

¹¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8528081/pdf/nihpp-2021.10.10.21264827v2.pdf>

de 24 (15,8 %) individus qui avaient reçu Ad26.COV2.S et de cinq (3,3 %) qui avaient reçu BNT162b2 ne présentaient aucune activité neutralisante détectable contre la souche D614G. Les taux de neutralisation sérique (IU50/mL) avant la vaccination de rappel étaient environ trois et dix fois plus faibles chez les receveurs de BNT162b2 et d'Ad26.COV2.S, respectivement, que chez les personnes ayant reçu l'ARNm-1273.

En général, les titres post-vaccination au 15ème jour étaient les plus élevés chez les participants dont la primo-vaccination était par le mRNA-1273, suivis par le BNT162b2 et le Ad26.COV2.S, quel que soit le vaccin de rappel administré. Les personnes qui ont reçu un vaccin de rappel à base d'ARNm ont vu leur réponse de neutralisation quadrupler plus fréquemment que celles qui ont été stimulées avec Ad26.COV2.S.

Tableau 5. Réponses des anticorps sériques IgG au virus sauvage (S-2P-WA-1) et titres d'anticorps neutralisants IU50 au pseudovirus D614G (Atmar et al.).

Table 2. SARS-CoV-2 IgG Binding and Neutralizing Antibody Assays																																				
Group	1			2			3			4			5			6			7			8			9											
Primary EUA Immunization	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech									
Vaccine	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COV2-S	mRNA-1273	BNT162b2									
	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg									
Booster	Moderna mRNA-1273 100-mcg						Janssen Ad26.COV2-S 5x10 ¹⁰ vp						Pfizer/BioNTech BNT162b2 30-mcg																							
IgG Serum Binding Antibody (Binding Antibody Units/mL)																																				
Wildtype (S-2P-WA-1)																																				
N at Study Day 15	51	50	50	50	49	50	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48	50	48	48						
Day 1 GMT* (95% CI)†	57.1 (44.6-73.2)	859.2 (668.3-1104.6)	356.6 (262.5-484.5)	71.3 (47.9-106.2)	638.8 (513.7-794.2)	320.6 (250.7-410.1)	75.1 (54.8-102.8)	534.4 (444.8-642.0)	223.5 (177.4-281.7)	57.1 (44.6-73.2)	859.2 (668.3-1104.6)	356.6 (262.5-484.5)	71.3 (47.9-106.2)	638.8 (513.7-794.2)	320.6 (250.7-410.1)	75.1 (54.8-102.8)	534.4 (444.8-642.0)	223.5 (177.4-281.7)	57.1 (44.6-73.2)	859.2 (668.3-1104.6)	356.6 (262.5-484.5)	71.3 (47.9-106.2)	638.8 (513.7-794.2)	320.6 (250.7-410.1)	75.1 (54.8-102.8)	534.4 (444.8-642.0)	223.5 (177.4-281.7)	57.1 (44.6-73.2)	859.2 (668.3-1104.6)	356.6 (262.5-484.5)	71.3 (47.9-106.2)	638.8 (513.7-794.2)	320.6 (250.7-410.1)	75.1 (54.8-102.8)	534.4 (444.8-642.0)	223.5 (177.4-281.7)
Day 15 GMT (95% CI)	3203.1 (2499.5-4104.9)	6799.8 (5771.8-8010.9)	6155.0 (4895.4-7738.7)	326.0 (235.8-450.7)	3029.4 (2433.2-3771.7)	1904.7 (1497.8-2422.2)	2549.5 (2038.1-3189.3)	5195.6 (4433.1-6089.3)	3409.1 (2760.6-4209.8)	3203.1 (2499.5-4104.9)	6799.8 (5771.8-8010.9)	6155.0 (4895.4-7738.7)	326.0 (235.8-450.7)	3029.4 (2433.2-3771.7)	1904.7 (1497.8-2422.2)	2549.5 (2038.1-3189.3)	5195.6 (4433.1-6089.3)	3409.1 (2760.6-4209.8)	3203.1 (2499.5-4104.9)	6799.8 (5771.8-8010.9)	6155.0 (4895.4-7738.7)	326.0 (235.8-450.7)	3029.4 (2433.2-3771.7)	1904.7 (1497.8-2422.2)	2549.5 (2038.1-3189.3)	5195.6 (4433.1-6089.3)	3409.1 (2760.6-4209.8)	3203.1 (2499.5-4104.9)	6799.8 (5771.8-8010.9)	6155.0 (4895.4-7738.7)	326.0 (235.8-450.7)	3029.4 (2433.2-3771.7)	1904.7 (1497.8-2422.2)	2549.5 (2038.1-3189.3)	5195.6 (4433.1-6089.3)	3409.1 (2760.6-4209.8)
Day 29 GMT (95% CI)	2803.1 (2263.3-3471.7)	5917.4 (5070.4-6905.9)	5170.2 (4156.9-6430.6)	368.6 (290.8-467.4)	4560.1 (3544.2-5867.2)	2599.6 (2085.9-3239.9)	In process	In process	In process	2803.1 (2263.3-3471.7)	5917.4 (5070.4-6905.9)	5170.2 (4156.9-6430.6)	368.6 (290.8-467.4)	4560.1 (3544.2-5867.2)	2599.6 (2085.9-3239.9)	In process	In process	In process	2803.1 (2263.3-3471.7)	5917.4 (5070.4-6905.9)	5170.2 (4156.9-6430.6)	368.6 (290.8-467.4)	4560.1 (3544.2-5867.2)	2599.6 (2085.9-3239.9)	In process	In process	In process	2803.1 (2263.3-3471.7)	5917.4 (5070.4-6905.9)	5170.2 (4156.9-6430.6)	368.6 (290.8-467.4)	4560.1 (3544.2-5867.2)	2599.6 (2085.9-3239.9)	In process	In process	In process
Percentage with two-	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%	100.0%	96.0%	98.0%	86.0%	83.7%	92.0%	98.0%	100.0%	100.0%

fold rise at Day 15 (95% CI)	(93.2-100.0%)	(86.3-99.5%)	(89.4-99.9%)	(73.3-94.2%)	(70.3-92.7%)	(80.8-97.8%)	(89.4-99.9%)	(92.6-100.0%)	(92.6-100.0%)
Geometric mean	56.1	7.9	17.3	4.6	4.7	6.2	32.8	9.7	14.9
fold rise (95% CI)	(40.7-77.2)	(6.2-10.1)	(13.3-22.4)	(3.7-5.7)	(3.6-6.2)	(4.7-8.1)	(24.6-43.8)	(8.0-11.8)	(11.8-18.9)
Neutralizing Antibody Titer (International Unit (IU)/mL)									
D614G ‡									
Day 1 GMT (95% CI)	8.9 (6.2-12.8)	88.7 (67.7-115.9)	24.8 (18.0-34.2)	7.6 (4.9-11.8)	61.7 (45.0-84.6)	18.6 (13.4-25.7)	9.4 (6.4-13.6)	57.6 (45.0-73.7)	21.4 (15.3-30.0)
Day 15 GMT (95% CI)	676.1 (517.5-883.3)	901.8 (727.5-1117.8)	785.8 (596.4-1035.2)	31.42 (22.3-44.3)	382.1 (290.5-502.5)	216.4 (157.8-296.9)	341.3 (239.6-486.3)	677.9 (559.4-821.3)	446.7 (340.3-586.3)
Day 29 GMT (95% CI)	431.7 (322.6-577.6)	700.0 (568.6-861.8)	495.7 (370.4-663.4)	In process	In process	In process	In process	In process	In process
Percentage with four-fold rise at Day 15 (95% CI)	100.0% (93.2%-100.0%)	86.0% (73.3%-94.2%)	100.0% (92.9%-100.0%)	50.0% (35.5-64.5%)	61.2% (46.2-74.8%)	82.0% (68.6-91.4%)	98.0% (89.0-99.9%)	93.8% (82.8-98.7%)	97.9% (88.9-99.9%)
Day 15 geometric mean	75.9	10.2	31.7	4.2	6.2	12.5	35.1	11.5	20.0
fold rise (95% CI)	(55.0-104.8)	(8.0-12.8)	(23.8-42.2)	(3.0-5.8)	(4.5-8.5)	(8.7-17.9)	(23.9-51.6)	(9.0-14.8)	(14.6-27.4)

* GMT- Geometric mean titers

† CI- Confidence Intervals

‡ Sample size matches binding antibody

Données d'efficacité

L'efficacité d'une seconde dose du vaccin AD26.COVS.2.S, administrée 56 jours après la première dose, a été évaluée au moins 14 jours après l'administration de cette seconde dose.

Tableau 6. Efficacité estimée d'une seconde dose du vaccin Ad26.COVS.2.S 56 jours après la première dose, par rapport au placebo, évaluée au moins 14 jours après cette seconde dose.

	Ad26.COVS.2.S Cas (personnes-années)	Placebo Cas (personnes-années)	Efficacité vaccinale [IC 95 %]
Résultats primaires			
Modérée et sévère/critique COVID-19	14 (1 729,99)	52 (1594,98)	75,2 % [54,55 ; 87,3]
18 à 59 ans	10 (1 386,93)	41 (1276,36)	77,6 % [54,44 ; 89,97]
60 ans et plus	4 (343,06)	11 (318,61)	66,2 % [-13,97 ; 92,16]
Résultats secondaires			
Infections au SARS-CoV-2 confirmées	60 (1729,35)	113 (1593,37)	51,1 % [29,50 ; 66,45]
Infections au SARS-CoV-2 confirmées et symptomatiques	14 (1729,99)	53 (1594,92)	75,6 % [55,48 ; 87,52]
Infections au SARS-CoV-2 confirmées modérément symptomatiques	14 (1729,99)	44 (1594,98)	70,7 % [45,46 ; 85,15]
Infections au SARS-CoV-2 confirmées	0 (1730,72)	8 (1598,87)	100,0 % [32,62 ; 100,00]

symptomatiques sévères/critiques			
Infections au SARS-CoV-2 confirmées asymptomatiques	40 (1729,88)	56 (1593,49)	34,2 % [-6,44 ; 59,78]

Aucune estimation de l'efficacité n'a été fournie contre la mortalité toutes causes confondues ou contre la mortalité liée au COVID-19 en raison de données insuffisantes (2 décès toutes causes confondues ont été enregistrés, un dans chaque bras d'étude, et un décès lié au COVID-19 a été enregistré dans le bras d'étude placebo).

Dose de rappel après primo-vaccination par le vaccin Ad26.CO2-S

Les données de sécurité d'une dose de rappel homologue d'Ad26.CO2-S à 5×10^{10} vp administrée environ 2 mois après la primo-vaccination d'adultes âgés de 18 ans et plus sont majoritairement issues d'une étude de Phase 3, randomisée, en double insu, contrôlée *versus* placebo en cours (**COV3009**). Parmi les 15 708 participants qui ont reçu la première dose, 8 646 d'entre eux ont reçu une dose de rappel durant la phase de double insu. Il convient de noter que les données de réactogénicité proviennent d'un sous-groupe de 3 016 participants, 1 559 d'entre eux ayant reçu la dose de rappel durant la phase de double insu. Au 25 juin 2021, la durée de suivi médiane après la dose de rappel était de 38 jours.

Au sein de la population d'analyse de réactogénicité (N=6 068), 76,4% des participants étaient de race caucasienne. Les hommes représentaient 52,6% de l'ensemble des participants. L'âge médian était de 53 ans (intervalle : 18-99 ans) et 35,9 % des participants étaient âgés de 60 ans et plus.

Réactogénicité

Une synthèse des fréquences des effets indésirables locaux et systémiques sollicités observées dans les 7 jours suivant l'administration de deux doses d'Ad26.CO2-S/Placebo dans l'étude COV3009 est présentée dans les **Tableaux 7 et 8**.

Tab.7 - Nombre de sujets ayant manifesté des effets indésirables locaux sollicités par terme préféré dans les 7 jours suivant chaque dose ; Population d'analyse de réactogénicité (Étude COV3009)

	DOSE 1				DOSE DE RAPPEL			
	Ad26.CoV-S		Placebo		Ad26.CoV-S		Placebo	
	N= 3 016		N= 3 052		N= 1 559		N= 1 425	
	n	%	n	%	n	%	n	%
EI local	1 676	55.6	653	21.4	896	57.5	252	17.7
<i>Grade 3</i>	9	0.3	6	0.2	10	0.6	3	0.2
Erythème	263	8.7	142	4.7	128	8.2	56	3.9
<i>Grade 3</i>	2	0.1	1	< 0.1	7	0.4	2	0.1
Douleur	1 634	54.2	556	18.2	877	56.3	225	15.8
<i>Grade 3</i>	3	0.1	4	0.1	3	0.2	1	0.1
Gonflement	167	5.5	52	1.7	88	5.6	18	1.3
<i>Grade 3</i>	4	0.1	1	< 0.1	2	0.1	0	0.0

N : Effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins un EI local sollicité dans les 7 jours suivant chaque dose.

Tab.8 - Nombre de sujets ayant manifesté des effets indésirables systémiques sollicités par terme préféré dans les 7 jours suivant chaque dose ; Population d'analyse de réactogénicité (Étude COV3009)

	DOSE 1				DOSE DE RAPPEL			
	Ad26.CoV-S		Placebo		Ad26.CoV-S		Placebo	
	N= 3 016		N= 3 052		N= 1 559		N= 1 425	
	n	%	n	%	n	%	n	%
EI systémique	1 764	58.5	1 138	37.3	821	52.7	442	31.0
Grade 3	55	1.8	14	0.5	25	1.6	5	0.4
Fatigue	1 355	44.9	760	24.9	641	41.1	293	20.6
Grade 3	26	0.9	7	0.2	14	0.9	2	0.1
Céphalée	1 291	42.8	749	24.5	558	35.8	270	18.9
Grade 3	23	0.8	5	0.2	10	0.6	3	0.2
Myalgie	1 172	38.9	468	15.3	541	34.7	186	13.1
Grade 3	23	0.8	4	0.1	9	0.6	1	0.1
Nausée	546	18.1	316	10.4	225	14.4	100	7.0
Grade 3	9	0.3	5	0.2	3	0.2	0	0.0
Fièvre	150	5.0	14	0.5	38	2.4	4	0.3
Grade 3	2	0.1	0	0.0	1	0.1	0	0.0

N : Effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins un EI systémique sollicité dans les 7 jours suivant chaque dose.

Dans le groupe Ad26.COVID-S, des EI locaux sollicités ont été signalés chez 55,6 % et 57,5 % des participants ayant reçu la dose de primo-vaccination et celle de rappel, respectivement, la douleur au site de vaccination étant la plus fréquemment signalée après chaque dose (54,2 % et 56,3 %). La plupart des EI locaux sollicités étaient de grade 1 ou 2. La fréquence des EI locaux sollicités de grade 3 était faible et aucun événement de grade 4 n'a été signalé. La réactogénicité était transitoire, avec une durée médiane de 2 à 3 jours après la vaccination par Ad26.COVID-S.

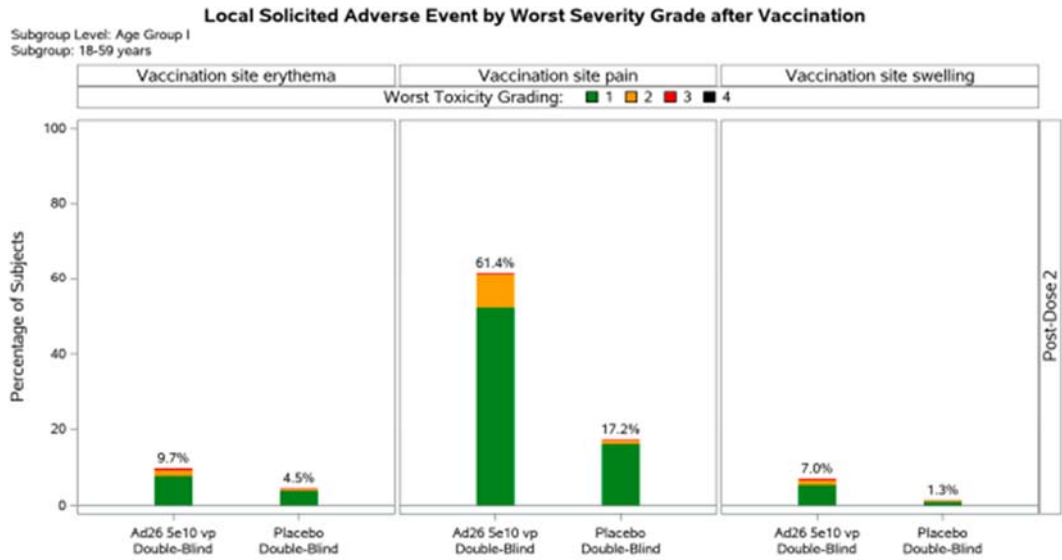
Quant aux EI systémiques sollicités, ils ont été signalés chez 58,5 % et 52,7 % des participants après la première dose et après celle de rappel, respectivement, avec une prédominance de fatigue (44,9 % et 41,1 %, respectivement), de céphalées (42,8 % et 35,8 %) et de myalgie (38,9 % et 34,7 %). La plupart des EI systémiques sollicités étaient de grade 1 ou de grade 2. La fréquence des événements de grade 3 était faible et aucun événement de grade 4 n'a été signalé. La majorité des EI systémiques sollicités ont été considérés comme étant liés au vaccin Ad26.COVID-S par l'investigateur. La réactogénicité systémique était transitoire, avec une durée médiane de 1 à 2 jours après la vaccination avec Ad26.COVID-S.

Une fièvre, tout grade de sévérité confondue, a été signalée chez 5,0 % et 2,4 % des participants du groupe Ad26.COVID. S après la première dose et après la dose de rappel, respectivement. Une fièvre de grade 3 a été signalée chez 0,1 % des participants du groupe Ad26.COVID.S après la première dose et après le rappel. Le délai médian d'apparition de la fièvre après chaque dose d'Ad26.COVID-S était de 2 jours et la durée médiane de 1 jour.

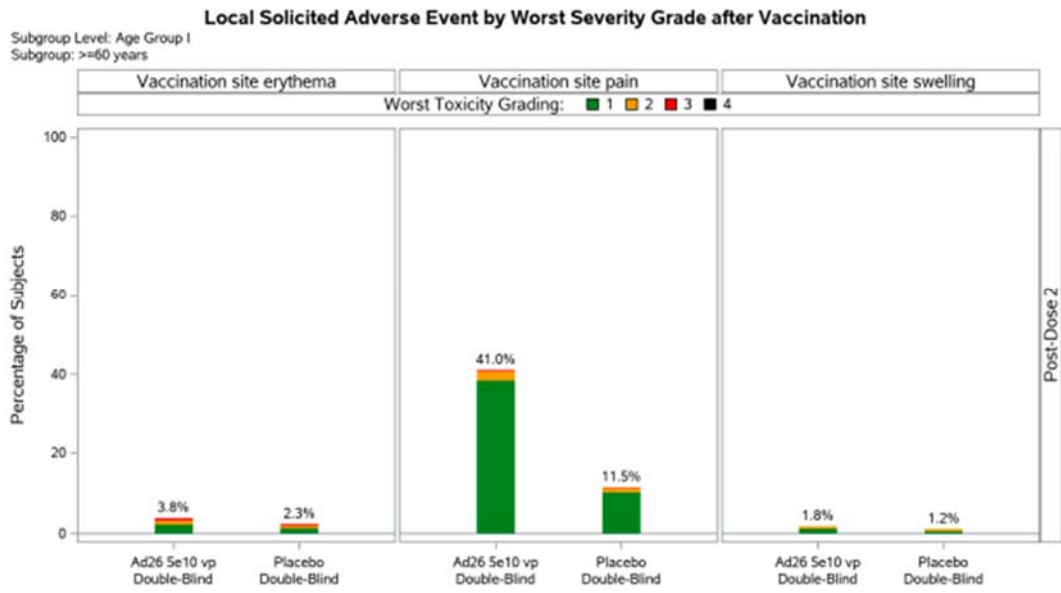
Une tendance générale à une réactogénicité locale et systémique plus faible a été observée chez les adultes plus âgés (≥60 ans). (Figures 1 et 2)

Fig.1- Fréquences de survenue des EI locaux sollicités rapportés chez les 18-59 ans vs les ≥ 60 ans dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de vaccin Ad26.COVS-2; Population d'analyse de réactogénicité – Etude COV3009

Post-dose 2: 18-59 years of age:



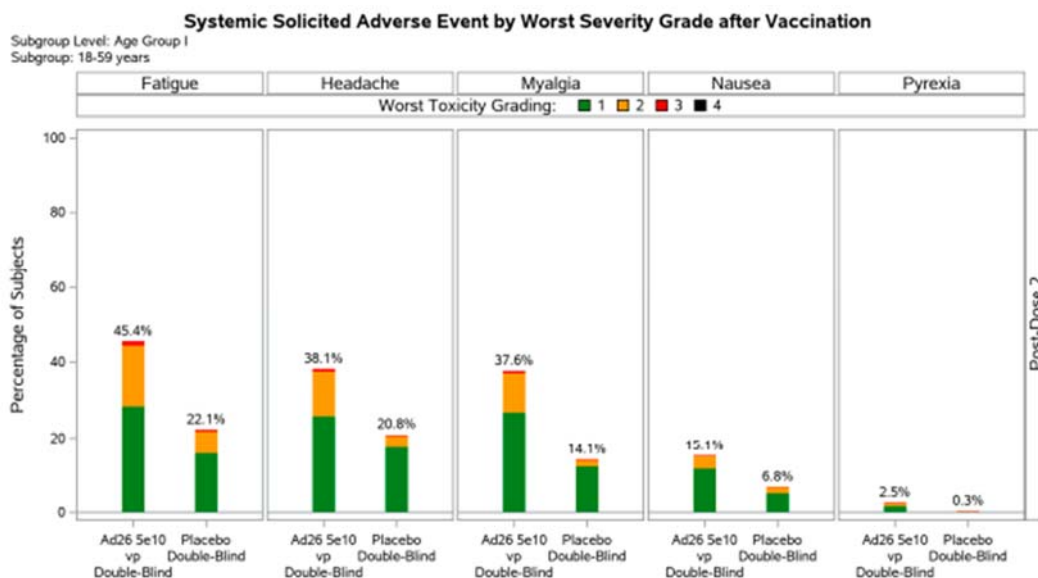
Post-dose 2: ≥60 years of age:



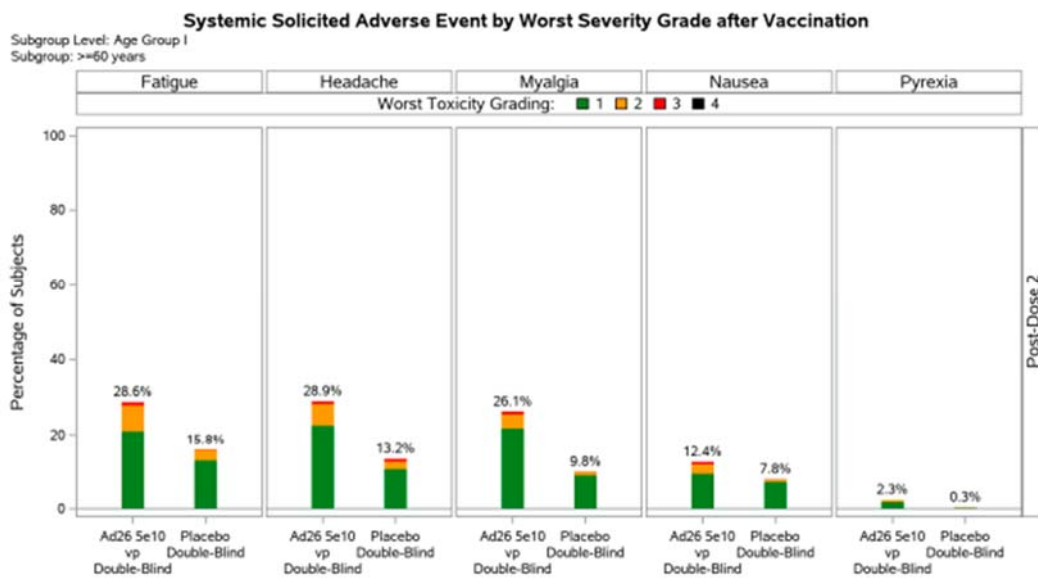
Note: Only solicited events occurring in that period are shown. Ad26 5e10 vp: Ad26.COVS.2.S 5x10¹⁰ vp

Fig.2- Fréquences de survenue des EI systémiques sollicités rapportés chez les 18-59 ans vs les ≥ 60 ans dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de vaccin Ad26.COVS-S ; Population d'analyse de réactogénicité – Etude COV3009

Post-dose 2: 18-59 years of age:



Post-dose 2: ≥60 years of age:



Note: Only solicited events occurring in that period are shown. Ad26 5e10 vp: Ad26.COVS.S 5×10¹⁰ vp

EI non sollicités

Dans l'ensemble, des EI non sollicités ont été signalés dans les 28 jours suivant chaque dose chez 18,6 % des participants du groupe Ad26.COVS-S et chez 13,7 % des participants du groupe placebo.

Dans le groupe Ad26.COVS-S, des EI non sollicités ont été signalés chez 15,1% et 10,2% des participants, respectivement après la première dose et après celle de rappel. Tous les EI non sollicités avaient une fréquence de survenue <5%. Les EI non sollicités les plus fréquemment signalés après la dose de rappel, identifiés également en tant qu'EI sollicités, concernaient des céphalées (2,2 %), la fatigue (1,9 %) et la myalgie (1,4 %). Les EI non sollicités les plus fréquemment signalés après la dose de rappel, mais non identifiés en tant qu'EI sollicités, concernaient des frissons (0,5 %), une douleur oropharyngée et arthralgie (0,4 % chacun).

Des EI non sollicités de sévérité de grade 3 ont été signalés chez 0,7 % et 0,8 % des participants du groupe Ad26.COVID-19 après la première dose et celle de rappel, respectivement. Après la première dose, l'EI non sollicité de sévérité de grade 3 le plus fréquemment rapporté concernait des céphalées (0,3 %). Après la dose de rappel, des nausées (2 participants [0,1 %]) représentaient le seul EI non sollicité d'une gravité de Grade 3.

Des EI non sollicités jugés imputables à la vaccination par l'investigateur ont été signalés chez 9,4 % et 5,1 % des participants du groupe Ad26.COVID-19 après la première dose et après le rappel, respectivement, les plus fréquemment signalés étant la fatigue (2,7 % et 1,4 %, respectivement) et des céphalées (2,6 % et 1,4 %).

EI immédiats

Les EI immédiats sollicités et non sollicités étaient peu fréquents (<0,5 % des participants après la première dose ou après la dose de rappel).

Les réactions d'hypersensibilité immédiates après la vaccination étaient rares et sans gravité. Aucune réaction allergique grave immédiate (anaphylaxie) n'a été signalée.

Les réactions à la vaccination liées à l'anxiété, y compris les réactions vasovagales telles que la syncope et la pré-syncope, étaient rares (<0,1 %) et réparties de manière égale entre les groupes Ad26.COVID-19 et placebo après la première dose et la dose de rappel.

EI graves (EIG)

Les EIG ont été recueillis parmi les 15 708 participants ayant reçu la dose de primo-vaccination dont 8 646 celle de rappel. Les fréquences de survenue des EIG rapportés après chaque dose sont présentées dans le **Tableau 9**. Aucune augmentation de la fréquence des EIG n'a été observée après l'administration de la dose de rappel par rapport à celle de la première dose.

Tab.9 - Nombre de sujets ayant manifesté des effets indésirables graves après chaque dose (COV3009)

	Durée de suivi après chaque dose	Ad26.CoV-S		Placebo	
		n/N	%	n/N	%
PREMIERE DOSE	<i>1 à 29 jours</i>	38/15 705	0.2	59/15 588	0.4
	<i>30 à 56 jours</i>	38/14 304	0.3	52/13 945	0.4
DOSE DE RAPPEL	<i>57 à 85 jours</i>	21/8 646	0.2	22/8 043	0.3
	<i>86 jours à 6 mois</i>	12/5 070	0.2	7/4 681	0.1

N : Effectif initial, n : Nombre de participants ayant manifesté au moins un EI grave après chaque dose.

Au 25 juin 2021, 17 décès ont été signalés pendant la phase en double insu : 4 dans le groupe Ad26.COVID-19 et 13 dans le groupe placebo.

Parmi les 4 décès rapportés dans le groupe Ad26.COVID-19, aucun des participants (s) n'était séropositif au SARS-CoV-2. Les causes de décès principales étaient un adénocarcinome pulmonaire et un décès de cause inconnue après la première dose, et une hémorragie cérébrale et un infarctus du myocarde après la dose de rappel, toutes ces causes étant considérées comme non liées à la vaccination par l'investigateur.

Dans le groupe placebo, 6 des 13 décès étaient liés à une infection au Covid-19.

Durant la phase en double insu, les autres EIG ont été rapportés pour 240 participants de la population d'analyse de sécurité (104 [0,7%] participants dans le groupe Ad26.COVID-19 et 136 [0,9%] participants dans le groupe placebo).

Au total, 98 (0,6%) participants ont rapporté des EIG non causés par une infection au COVID-19 dans le groupe Ad26.COVID-19 par rapport à 104 (0,7%) participants dans le groupe placebo.

Des EIG causés par une infection COVID-19 ont été rapportés chez 8 (0,1%) participants du groupe Ad26.COVID-19 et 36 (0,2%) participants du groupe placebo pendant la phase en double insu.

Enfin, des EI jugés liés au traitement par l'investigateur ont été rapportés chez 8 participants du groupe Ad26.COVID-S et 3 participants du groupe placebo. Dans le groupe Ad26.COVID-S, ces EI étaient les suivants :

- Après la première dose : pyrexie, péricardite, allergie au vaccin, hémoptysie et vertige associé à une augmentation du marqueur de nécrose myocardique (chez un participant) ;
- Après la dose de rappel : parésie faciale, embolie pulmonaire et accident vasculaire cérébral.

El médicalement significatifs (MAAEs)

Les MAAEs ont été recueillis parmi les 15 708 participants ayant reçu la dose de primo-vaccination dont 8 646 celle de rappel. **Aucune augmentation de la fréquence des MAAEs n'a été observée après la dose de rappel par rapport à la dose 1. En effet, au moins 1 MAAE a été signalé pour 1 033 (6,6 %) participants du groupe Ad26.COVID-S et 1 003 (6,4 %) participants du groupe placebo.**

En revanche, un plus grand nombre de participants a présenté 1 ou plusieurs MAAEs jugés imputables au traitement par l'investigateur dans le groupe Ad26.COVID-S (92 [0,6%]) que dans le groupe placebo (47 [0,3%]). Les MAAEs jugés liés à la vaccination par l'investigateur les plus fréquemment rapportés dans le groupe Ad26.COVID-S étaient les suivants : céphalées (10 [0,1%] participants) et fatigue (9 [0,1%] participants).

El qualifiés d'intérêt particulier (AESIs)

Les AESIs ont été recueillis parmi les 15 708 participants ayant reçu la dose de primo-vaccination dont 8 646 celle de rappel.

Durant la période de commercialisation dans le monde du vaccin Ad26.COVID-S, de très rares cas de thromboses associée à une thrombocytopénie (STT) ont été rapportés. Ce type d'EI identifié en tant que signal a été considéré comme un AESI à surveiller étroitement dans les essais cliniques en cours. Durant la phase en double insu, au moins 1 AESI suspecté (événement thrombotique ou thrombocytopénie) a été rapporté pour 18 (0,1 %) participants du groupe Ad26.COVID-S (13 participants après la première dose et 5 après la dose de rappel) et 22 (0,1%) participants dans le groupe placebo. La majorité d'entre eux étaient des événements thromboemboliques, rapportés pour 14 (0,1%) participants dans le groupe Ad26.COVID-S et 18 (0,1%) participants dans le groupe placebo.

Des cas de thrombocytopénie ont été signalée pour 4 (<0,1%) participants dans le groupe Ad26.COVID-S et 5 (<0,1%) participants du groupe placebo.

Aucun cas de STT n'a été rapporté dans le groupe Ad26.COVID-S durant la phase en double insu de l'essai COV3009.

Durant la phase en double insu, les autres AESIs identifiés étaient les suivants :

- Paralysie faciale : 3 cas dans le groupe Ad26.COVID-S **versus 2 cas dans le groupe placebo.** Deux des 3 cas de paralysie faciale dans le groupe Ad26.COVID-S étaient des paralysies de Bell, qui sont toutes deux survenues après la première dose. Le troisième cas était une parésie faciale, survenue après la dose de rappel.
- Acouphènes : Une différence a été identifiée entre le groupe Ad26.COVID-S et le groupe placebo durant la période de 28 jours suivant la première dose (4 cas vs 2, respectivement), mais aucun déséquilibre n'a été observé dans la période de 28 jours suivant la dose de rappel (2 cas vs 2).
- Arthrite : Le nombre de cas d'arthrite dans le groupe Ad26.COVID-S était plus élevé que celui observé dans le groupe placebo (38 [0,2%] vs 22 [0,1%] cas, respectivement). La majorité des événements sont survenus après la première dose (24 [0,2 %] vs 12 [0,1 %] dans la période de 28 jours suivant l'injection) ; moins d'événements ont été observés dans la période de 28 jours suivant la dose de rappel (4 [<0,1 %] vs 5 [0,1 %], respectivement). Les événements rapportés dans le groupe Ad26.COVID-S concernaient les EI suivants : arthrite, ostéoarthrite, périarthrite, ostéoarthrite spinale, arthrite goutteuse et oligoarthrite.

Des EIG d'arthrite ont été signalés pour 4 participants (2 dans le groupe Ad26.COV2-S et 2 dans le groupe placebo), tous ont été considérés comme non imputables au traitement par l'investigateur. Dans le groupe Ad26.COV2-S, il s'agissait d'une arthrose sous-acromio-claviculaire et d'une aggravation d'arthrose survenus, respectivement 16 et 50 jours après la première dose.

- Troubles hémorragiques : Une différence a été observée entre le groupe Ad26.COV2-S et le groupe placebo au cours de la période de 28 jours après chaque dose (24 [0,2%] vs 14 [0,1%] cas post-dose 1, et 17 [0,2%] vs 7 [0,1%] cas après la dose de rappel). Un total de 8 cas graves de troubles hémorragiques a été rapportés :
 - 6 [<0,1%] EIG dans le groupe Ad26.COV2-S dont un seul cas jugé imputable au vaccin par l'investigateur (hémoptysie survenue 66 jours après la première dose) ;
 - 2 [<0,1 %] dans le groupe placebo.
- Une embolie pulmonaire a été signalée chez 1 participant dans le groupe Ad26.COV2-S versus 4 cas dans le groupe placebo.

Dose de rappel après primo-vaccination par un vaccin à ARNm approuvé contre la COVID-19

Un essai clinique nord-américain (DMID 21-0012, NCT04889209) de phase 1/2 contrôlé en ouvert, sponsorisé par le *National Institutes of Health* (NIH) en cours, a permis de comparer la tolérance d'une dose de rappel du vaccin **Ad26.COV2-S** administrée à des adultes âgés de 18 ans et plus au moins 12 semaines après une primo-vaccination en une dose unique d'un même vaccin **Ad26.COV2-S (50 participants) ou en 2 doses d'un** vaccin à ARNm approuvé contre la Covid-19 (Spikevax 100µg [49 participants] ou Comirnaty 30µg [51 participants]). L'un des principaux critères de jugement concernait la réactogénicité à J1 (pré-vaccination), J15 et J29 après la dose de rappel (résultats non encore disponibles à J29 post-dose de rappel).

Au 24 septembre 2021, ces 150 participants avaient reçu le vaccin de rappel Ad26.COV2-S et aucun retrait de l'étude n'a été signalé. Tous les participants avaient effectué la visite du 14ème jour et 148 (98,7%) d'entre eux avaient terminé la visite du 29ème jour. La plupart d'entre eux (84,7 %) étaient de race caucasienne. La proportion des hommes représentait 56,0%. L'âge médian était de 55 ans (Intervalle : 20 - 77 ans).

Les caractéristiques démographiques des participants sont présentées dans le **Tableau 10**.

Tab.10 – Caractéristiques démographiques des participants à l'étude DMID 21-0012

Group	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Primary EUA Immunization Vaccine	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech	Janssen	Moderna	Pfizer/BioNTech
	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2	Ad26.COVS-2	mRNA-1273	BNT162b2
	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg	5x10 ¹⁰ vp	100-mcg	30-mcg
Booster	Moderna mRNA-1273 100-mcg			Janssen Ad26.COVS-2 5x10 ¹⁰ vp			Pfizer/BioNTech BNT162b2 30-mcg		
Total Number	53	51	50	50	49	51	53	51	50
Sex – no. (%)									
Female	26 (49.1)	32 (62.7)	29 (58.0)	27 (46.0)	16 (32.7)	23 (45.1)	29 (54.7)	26 (51.0)	23 (46.0)
Male	27 (50.9)	19 (37.3)	21 (42.0)	23 (54.0)	33 (67.3)	28 (54.9)	24 (45.3)	25 (49.0)	27 (54.0)
Age – years									
Mean (s.d.)	56.8 (14.5)	53.1 (16.2)	54.8 (17.4)	50.1 (13.9)	49.9 (16.8)	50.3 (15.4)	47.7 (14.5)	54.3 (16.8)	50.4 (17.9)
Range	24-81	24-76	22-85	24-77	20-75	20-76	22-74	23-75	19-80
Race – no. (%)									
Asian	4 (7.5)	5 (9.8)	4 (8.0)	3 (6.0)	5 (10.2)	6 (11.8)	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (2.0)
Hawaiian or Pacific Islander	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
Black/African American	1 (1.9)	2 (3.9)	3 (6.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.9)	0 (0.0)	2 (3.9)	1 (2.0)
White	46 (86.8)	41 (80.4)	43 (86.0)	44 (88.0)	43 (87.8)	40 (78.4)	50 (94.3)	47 (92.2)	43 (86.0)
Multi-racial	1 (1.9)	3 (5.9)	0 (0.0)	3 (6.0)	1 (2.0)	2 (3.9)	1 (1.9)	0 (0.0)	4 (8.0)
Other	1 (1.9%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0%)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.0%)
Ethnicity – no (%)									
Non-Hispanic	49 (92.5)	46 (90.2)	47 (94.0)	47 (94.0)	49 (100.0)	48 (94.1)	51 (96.2)	49 (96.1)	45 (90.0)
Hispanic/Latino	4 (7.5)	4 (7.8)	3 (6.0)	2 (4.0)	0 (0.0)	3 (5.9)	2 (3.8)	2 (3.9)	5 (10.0)
Unknown/Not reported	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Boost Interval weeks									
Mean (s.d.)	13.7 (1.0)	16.4 (1.9)	16.8 (2.2)	17.7 (2.0)	19.3 (4.2)	20.6 (5.8)	19.9 (2.5)	22.9 (4.6)	24.1 (5.2)
Range	12.0-15.9	12.4-20.0	12.0-20.9	13.9-21.0	12.6-26.0	12.3-41.3	10.9-23.0	12.6-28.7	14.3-31.9

L'analyse des fréquences de survenue des EI sollicités observées chez les 150 participants ayant reçu une dose de rappel d'Ad26.COVS-2 montrent qu'à l'exception des céphalées, la réactogénicité systémique d'une dose de rappel d'Ad26.COVS-2 est plus faible dans le cadre d'un schéma homologue plutôt qu'hétérologue. Toutefois, ces résultats sont à interpréter avec prudence en raison du faible effectif concerné. (Figure 3)

Fig.3- Fréquence des EI sollicités observés chez les 150 participants ayant reçu une dose de rappel d'Ad26.COVS-2 dans les 7 jours suivant l'injection – Etude DMID 21-0012

