

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

JCOVDEN, suspension injectable
Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant])

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Il s'agit d'un flacon multidose contenant 5 doses de 0,5 mL.

Une dose (0,5 mL) contient :

Adénovirus type 26 codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2* (Ad26.COV2-S), non inférieur à 8,92 log₁₀ unités infectieuses (U. Inf.).

* Produit sur la lignée cellulaire PER.C6 TetR et par la technologie de l'ADN recombinant.

Le produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Excipients à effet notoire

Chaque dose (0,5 mL) contient environ 2 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable (injection).

Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente (pH 6-6,4).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

JCOVDEN 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.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgés de 18 ans et plus

Primo-vaccination

JCOVDEN est administré en une dose unique de 0,5 mL par injection intramusculaire uniquement.

Dose de rappel

Une dose de rappel (deuxième dose) de 0,5 mL de JCOVDEN peut être administrée par voie intramusculaire au moins 2 mois après la primo-vaccination chez les personnes âgées de 18 ans et plus (voir également les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Une dose de rappel de JCOVDEN (0,5 mL) peut être administrée chez les personnes âgées de 18 ans et plus comme dose de rappel hétérologue après un schéma de primo-vaccination complet par un vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou un vaccin à vecteur adénoviral contre la COVID-19. 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 (voir également les rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de JCOVDEN chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées ≥ 65 ans. Voir également les rubriques 4.8 et 5.1.

Mode d'administration

JCOVDEN doit exclusivement être administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire, intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Antécédent de syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie confirmé suite à la vaccination par l'un des vaccins contre la COVID-19 (voir également rubrique 4.4).

Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (SFC) (voir également rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été rapportés. 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. Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en lien avec la vaccination telles qu'une réaction psychogène à l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. Cependant, la présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Troubles de la coagulation

- **Syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie** : une association de thrombose et de thrombocytopénie, dans certains cas accompagnée de saignements, a été très rarement observée suite à la vaccination par JCOVDEN. Il s'agit de cas graves de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux (TSVC), des thromboses veineuses splanchniques ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombocytopénie. Une issue fatale a été rapportée. Ces cas surviennent dans les trois premières semaines suivant la vaccination principalement chez des personnes âgées de moins de 60 ans.
Les thromboses associées à une thrombocytopénie nécessitent une prise en charge médicale spécialisée. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations en vigueur et/ou consulter des spécialistes (par exemple, des hématologues, des spécialistes de la coagulation) pour le diagnostic et le traitement de cette pathologie.
Les personnes ayant présenté un syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie suite à la vaccination par l'un des vaccins contre la COVID-19 ne doivent pas recevoir JCOVDEN (voir rubrique 4.3).
- **Thromboembolie veineuse** : la thromboembolie veineuse (TEV) a été très rarement observée suite à la vaccination par JCOVDEN (voir rubrique 4.8). Cela doit être pris en compte pour les personnes présentant des risques accrus de thromboembolie veineuse.
- **Thrombocytopénie immunitaire** : des cas de thrombocytopénie immunitaire avec des taux de plaquettes très faibles (<20 000 par μL), ont été rapportés très rarement suite à la vaccination par JCOVDEN, habituellement au cours des quatre premières semaines après avoir reçu JCOVDEN. Cela inclut des cas de saignement et des cas avec une issue fatale. Certains de ces cas sont survenus chez des personnes ayant des antécédents de thrombocytopénie immunitaire (TPI). Chez les personnes ayant des antécédents de TPI, le risque de survenue de taux de plaquettes faibles doit être pris en compte avant la vaccination et la surveillance des plaquettes est recommandée après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie et/ou de thrombocytopénie. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, une douleur au niveau des jambes, un gonflement des jambes ou une douleur abdominale persistante après la vaccination. En outre, toute personne présentant des symptômes neurologiques, notamment des maux de tête sévères ou persistants, des convulsions, une altération de l'état mental ou une vision floue après la vaccination, ou présentant des saignements spontanés, des ecchymoses (pétéchies) à distance du site d'injection quelques jours après la vaccination, doit rapidement consulter un médecin.

Les personnes auxquelles une thrombocytopénie a été diagnostiquée dans les 3 semaines suivant la vaccination par JCOVDEN doivent faire l'objet d'une recherche active de signes de thromboses. De la

même façon, les personnes qui présentent des thromboses dans les 3 semaines suivant la vaccination doivent faire l'objet d'une recherche de thrombocytopénie.

Risque de saignements lié à l'administration par voie intramusculaire

Comme avec les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombocytopénie ou tout autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), car un saignement ou une ecchymose peut survenir après l'administration intramusculaire chez ces personnes.

Syndrome de fuite capillaire

De très rares cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par JCOVDEN, dans certains cas avec une issue fatale. Des antécédents de SFC ont été signalés. Le SFC est une maladie rare caractérisée par des épisodes aigus d'œdème affectant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie. Les personnes présentant un épisode aigu de SFC à la suite de la vaccination doivent être rapidement diagnostiqués et traités. Un traitement en soin intensif est généralement nécessaire. Les personnes ayant des antécédents connus de SFC ne doivent pas être vaccinées avec ce vaccin. Voir également rubrique 4.3.

Syndrome de Guillain-Barré et myélite transverse

De très rares cas de syndrome de Guillain-Barré (SGB) et de myélite transverse ont été rapportés à la suite d'une vaccination par JCOVDEN. Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes du SGB et de la myélite transverse afin d'en confirmer le diagnostic et d'initier une prise en charge et un traitement appropriés et d'exclure d'autres causes.

Myocardite et péricardite

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après vaccination par JCOVDEN (rubrique 4.8). Ces pathologies peuvent se développer en l'espace de quelques jours seulement après la vaccination et sont survenues principalement dans les 14 jours. Elles ont été observées le plus souvent chez des hommes âgés de moins de 40 ans.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les personnes vaccinées doivent être informées qu'elles doivent immédiatement consulter un médecin si elles développent des symptômes révélateurs d'une myocardite ou d'une péricardite, tels que des douleurs thoraciques (aiguës et persistantes), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter ces affections.

Risque d'événements indésirables sévères après une dose de rappel

Le risque d'événements indésirables sévères (tels que des troubles de la coagulation incluant le syndrome de thromboses associées à une thrombocytopénie, le SFC, le SGB, la myocardite et la péricardite) après une dose de rappel de JCOVDEN n'a pas encore été caractérisé.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les personnes immunodéprimées, y compris celles recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de JCOVDEN peut être diminuée chez les personnes immunodéprimées.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques en cours.

Limites de l'efficacité du vaccin

Les sujets commencent à être protégés environ 14 jours après la vaccination. Comme pour tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par JCOVDEN ne soient pas toutes protégées (voir rubrique 5.1).

Excipients

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Éthanol

Ce vaccin contient 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 mL. La faible quantité d'alcool contenue dans ce vaccin n'est pas susceptible d'entraîner d'effets notables.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. L'administration concomitante de JCOVDEN avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de JCOVDEN chez la femme enceinte. Les études effectuées avec JCOVDEN chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

L'administration de JCOVDEN pendant la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si JCOVDEN est excrété dans le lait maternel.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

JCOVDEN n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Primo-vaccination (analyse principale poolée)

La sécurité de JCOVDEN a été évaluée dans l'analyse principale poolée de la phase en double aveugle des études randomisées, contrôlées versus placebo COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 et COV3009. Un total de 38 538 adultes âgés de 18 ans et plus ont reçu au moins une primo-vaccination en dose unique de JCOVDEN. L'âge médian des participants était de 52 ans (intervalle : 18-100 ans). Pour l'analyse principale poolée, la durée de suivi médiane pour les personnes ayant reçu JCOVDEN était d'environ 4 mois après une primo-vaccination complète. Une durée de suivi de la tolérance plus importante ≥ 6 mois est disponible pour 6 136 adultes ayant reçu JCOVDEN.

Dans l'analyse principale poolée, la réaction indésirable locale la plus fréquemment rapportée était la douleur au site d'injection (54,3 %). Les effets indésirables systémiques les plus fréquents étaient une fatigue (44,0 %), des céphalées (43,0 %), des myalgies (38,1 %) et des nausées (16,9 %). Une fièvre (définie par une température corporelle $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) a été observée chez 7,2 % des participants. La plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée. Dans les études, la plupart des effets indésirables sont survenus dans les 1 à 2 jours suivant la vaccination et étaient de courte durée (1 à 2 jours).

La réactogénicité était généralement plus faible et rapportée moins fréquemment chez les adultes plus âgés.

Le profil de sécurité était généralement comparable parmi les participants avec ou sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2 à l'inclusion. Au total, 10,6 % des personnes ayant reçu JCOVDEN étaient positives au SARS-CoV-2 à l'inclusion (évalué par sérologie ou RT-PCR).

Dose de rappel (deuxième dose) après primo-vaccination par JCOVDEN

La sécurité d'une dose de rappel (deuxième dose) de JCOVDEN administrée environ 2 mois après la primo-vaccination a été évaluée dans une étude de Phase 3 en cours (COV3009) randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo. Dans l'ensemble d'analyse complet, parmi les 15 708 adultes âgés de 18 ans et plus qui ont reçu une dose de JCOVDEN, un total de 8 646 participants a reçu une deuxième dose pendant la phase de double aveugle.

La sécurité d'une dose de rappel (deuxième dose) de JCOVDEN administrée au moins 6 mois après la primo-vaccination a été évaluée dans une étude de Phase 2, randomisée, en double aveugle (COV2008 Cohorte 1 N = 330).

Dans l'ensemble, le profil des effets indésirables sollicités pour la dose de rappel homologue était similaire à celui observé après la première dose. Aucun nouveau signal de sécurité n'a été identifié.

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

Dans l'ensemble, dans 3 études cliniques (dont 2 études indépendantes), environ 500 adultes ont reçu la primo-vaccination avec 2 doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 et ont reçu une seule dose de rappel de JCOVDEN au moins 3 mois après la primo-vaccination (études COV2008, COV-BOOST et DMID 21-0012). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié. Toutefois, une tendance à l'augmentation de la fréquence et de la gravité des effets indésirables locaux et systémiques sollicités a été observée après la dose de rappel hétérologue en comparaison à la dose de rappel homologue de JCOVDEN.

Dose de rappel après primo-vaccination par un vaccin à vecteur adénoviral contre la COVID-19

La sécurité d'une dose de rappel hétérologue de JCOVDEN a été évaluée dans l'étude COV-BOOST après la primo-vaccination par un vaccin à vecteur adénoviral contre la COVID-19. Les participants ont reçu 2 doses de Vaxzevria (N = 108), suivies d'une dose de rappel de JCOVDEN 77 jours après la deuxième dose (médiane ; écart interquartile [EIQ] : 72-83 jours). Aucun nouveau problème de sécurité n'a été identifié.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans l'analyse principale poolée ou à partir de sources postérieures à la commercialisation sont classés par classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies comme suit :

Très fréquent ($\geq 1/10$) ;

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ;

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ;

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ;

Très rare ($< 1/10\ 000$) ;

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 : Effets indésirables rapportés après la vaccination par JCOVDEN

| Classe de systèmes d'organes | 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 ($< 1/10\ 000$) | Indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) |
|--|-------------------------------|--------------------------------------|--|--|---|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | | Lymphadénopathie | | Thrombocytopénie immunitaire |
| Affections du système immunitaire | | | | Urticaire , hypersensibilité ^a | | Anaphylaxie ^b |
| Affections du système nerveux | Céphalée | | Sensation vertigineuse ; tremblement | Paresthésie ; hypoesthésie ; paralysie faciale (incluant la paralysie de Bell) | Syndrome de Guillain-Barré | Myélite transverse |
| Affections de l'oreille et du labyrinthe | | | | Acouphènes | | |
| Affections cardiaques | | | | | | Myocardite, péricardite |
| Affections vasculaires | | | | Thromboembolie veineuse | Thrombose associée à une thrombocytopénie | Syndrome de fuite capillaire ; vasculite des petits vaisseaux cutanés |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | | | Toux ; douleur oropharyngée ; éternuement | | | |
| Affections gastro-intestinales | Nausées | | Diarrhée ; vomissements | | | |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | | | Rash | Hyperhydrose | | |

| | | | | | | |
|---|---------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Affections musculo-squelettiques et systémiques | Myalgie | | Arthralgie ; faiblesse musculaire ; dorsalgie ; extrémités douloureuses | | | |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Douleur au site d'injection ; fatigue | Fièvre ; érythème au site d'injection ; gonflement au site d'injection ; frissons | Malaise ; asthénie | | | |

^a Hypersensibilité fait référence aux réactions allergiques de la peau et du tissu sous-cutané.

^b Cas émanant d'une étude en « ouvert » en cours en Afrique du Sud.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

et incluent le numéro de lot si disponible.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Dans les études de Phases 1/2, où une dose plus élevée (jusqu'à 2 fois) a été administrée, JCOVDEN a été bien toléré, cependant les personnes vaccinées ont rapporté une réactogénicité accrue (douleur au site d'injection augmentée, fatigue, céphalée, myalgie, nausées et fièvre).

En cas de surdosage, une surveillance des fonctions vitales et un éventuel traitement symptomatique sont recommandés.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : COVID-19, vecteur viral, non répliatif , Code ATC : J07BN02

Mécanisme d'action

JCOVDEN est un vaccin monovalent composé d'un vecteur adénoviral humain de type 26, recombinant, non répliatif, codant pour la glycoprotéine spike (S) de pleine longueur du SARS-CoV-2 dans une conformation stabilisée. Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée transitoirement, stimulant à la fois la production d'anticorps neutralisants et d'autres

anticorps fonctionnels S-spécifiques, ainsi qu'une réponse immunitaire cellulaire dirigée contre l'antigène S, pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Efficacité d'une primo-vaccination en dose unique

Analyse principale

Une analyse principale (date butoir : 22 janvier 2021) d'une étude multicentrique de Phase 3, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo (COV3001) a été menée aux États-Unis, en Afrique du Sud, dans des pays d'Amérique latine afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité d'une primo-vaccination en dose unique de JCOVDEN pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. Les sujets immunodéprimés du fait de leur état clinique, ceux qui avaient reçu des traitements immunosuppresseurs dans les 6 mois ainsi que les femmes enceintes ont été exclus de l'étude. Les participants atteints d'une infection stable par le VIH sous traitement n'ont pas été exclus. Les vaccins homologués, à l'exclusion des vaccins vivants, pouvaient être administrés plus de 14 jours avant ou plus de 14 jours après la vaccination dans l'étude. Les vaccins vivants atténués homologués pouvaient être administrés plus de 28 jours avant ou plus de 28 jours après la vaccination dans l'étude.

Un total de 44 325 participants ont été randomisés en groupes parallèles selon un ratio 1 :1 pour recevoir une injection intramusculaire de JCOVDEN ou de placebo. Un total de 21 895 adultes ont reçu JCOVDEN, et 21 888 adultes ont reçu le placebo. Les participants ont été suivis pendant une durée médiane d'environ 2 mois après la vaccination.

La population de l'analyse principale d'efficacité comprenait 39 321 participants, dont 38 059 participants séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion et 1 262 participants dont le statut sérologique n'était pas connu.

Les données démographiques à l'inclusion étaient similaires chez les participants ayant reçu JCOVDEN et chez ceux ayant reçu le placebo. Dans la population de l'analyse principale d'efficacité, l'âge médian des participants ayant reçu le JCOVDEN était de 52,0 ans (extrêmes : 18 à 100 ans); 79,7 % (N=15 646) d'entre eux étaient âgés de 18 à 64 ans [20,3 % (N=3 984) âgés de 65 ans ou plus et 3,8 % (N=755) âgés de 75 ans ou plus]; 44,3 % des participants étaient des femmes; 46,8 % vivaient en Amérique du Nord (États-Unis), 40,6 % en Amérique Latine et 12,6 % en Afrique du Sud. Un total de 7 830 (39,9 %) participants présentaient à l'inclusion au moins une comorbidité pré-existante associée à un risque accru de progression vers une forme sévère de COVID-19. Les comorbidités incluaient : obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (27,5 %), hypertension (10,3 %), diabète de type 2 (7,2 %), infection VIH stable/bien contrôlée (2,5 %), affections cardiaques graves (2,4 %) et asthme (1,3 %). Les autres comorbidités étaient présentes chez ≤ 1 % des participants.

Les cas de COVID-19 étaient confirmés par un laboratoire central sur la base d'un résultat positif à l'ARN viral du SARS-CoV-2 en utilisant un test PCR (réaction en chaîne par polymérase). L'efficacité vaccinale globale et par principaux groupes d'âge est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Analyse de l'efficacité vaccinale contre la COVID-19^b chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 - population de l'analyse principale d'efficacité après une dose unique

| Sous-groupe | JCOVDEN N = 19 630 | | Placebo N = 19 691 | | % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) ^c |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|--|
| | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | |
| 14 jours après la vaccination | | | | | |
| Tous les participants ^a | 116 | 3 116,6 | 348 | 3 096,1 | 66,9 (59,0 ; 73,4) |
| âgés de 18 à 64 ans | 107 | 2 530,3 | 297 | 2 511,2 | 64,2 (55,3 ; 71,6) |
| 65 ans et plus | 9 | 586,3 | 51 | 584,9 | 82,4 (63,9 ; 92,4) |
| 75 ans et plus | 0 | 107,4 | 8 | 99,2 | 100 (45,9 ; 100,0) |
| 28 jours après la vaccination | | | | | |
| Tous les participants ^a | 66 | 3 102,0 | 193 | 3 070,7 | 66,1 (55,0 ; 74,8) |
| âgés de 18 à 64 ans | 60 | 2 518,7 | 170 | 2 490,1 | 65,1 (52,9 ; 74,5) |
| 65 ans et plus | 6 | 583,3 | 23 | 580,5 | 74,0 (34,4 ; 91,4) |
| 75 ans et plus | 0 | 106,4 | 3 | 98,1 | – |

^a Co-critère d'évaluation principal (tel que défini dans le protocole).

^b Selon le protocole, un cas de COVID-19 symptomatique nécessitait un résultat de RT-PCR positif et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire ou 2 autres signes ou symptômes systémiques.

^c Les intervalles de confiance pour « Tous les participants » étaient ajustés pour prendre en compte le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples. Les intervalles de confiance des groupes d'âges sont présentés non ajustés.

L'efficacité vaccinale contre les formes sévères de la COVID-19 est présentée dans le tableau 3 ci-dessous.

Tableau 3 : Analyses de l'efficacité vaccinale contre les formes sévères de la COVID-19^a chez des adultes séronégatifs pour le SARS-CoV-2 – population de l'analyse principale d'efficacité après une dose unique

| Sous-groupe | JCOVDEN N = 19 630 | | Placebo N = 19 691 | | % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) ^b |
|--------------------------------------|------------------------|------------------|------------------------|------------------|--|
| | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | |
| 14 jours après la vaccination | | | | | |
| Sévère | 14 | 3 125,1 | 60 | 3 122,0 | 76,7 (54,6 ; 89,1) |
| 28 jours après la vaccination | | | | | |
| Sévère | 5 | 3 106,2 | 34 | 3 082,6 | 85,4 (54,2 ; 96,9) |

^a La classification finale des cas de COVID-19 sévères a été effectuée par un comité d'adjudication indépendant qui a aussi défini la sévérité de la maladie conformément à la définition de la ligne directrice de la FDA.

^b Les intervalles de confiance étaient ajustés pour prendre en compte le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples.

Parmi les 14 cas de COVID-19 sévères survenus au moins 14 jours après la vaccination dans le groupe JCOVDEN versus 60 cas sévères dans le groupe placebo, 2 ont été hospitalisés versus 6. Trois participants sont décédés (tous dans le groupe placebo). Pour la majorité des autres cas sévères, seul le critère de saturation en oxygène (SpO₂) d'une forme sévère de la maladie (≤ 93 % à l'air ambiant) était présent.

Analyses actualisées

Les analyses actualisées de l'efficacité à la fin de la phase en double aveugle (date butoir : 9 juillet 2021) ont été effectuées avec des cas supplémentaires confirmés de COVID-19 survenus pendant la période de suivi en aveugle, contrôlée versus placebo, avec une durée médiane de suivi de 4 mois après une dose unique de JCOVDEN.

Tableau 4: Analyses de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques^a et sévères^b de la COVID-19 – 14 jours et 28 jours après une dose unique

| Critères ^c | JCOVDEN | | Placebo | | % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) |
|---|-----------------------|------------------|-----------------------|------------------|---|
| | N=19 577 ^d | | N=19 608 ^d | | |
| | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | |
| 14 jours après la vaccination | | | | | |
| <i>Formes symptomatiques de la COVID-19</i> | 484 | 6 685,6 | 1067 | 6 440,2 | 56,3 (51,3; 60,9) |
| âgés de 18 à 64 ans | 438 | 5 572,0 | 944 | 5 363,6 | 55,3 (49,9; 60,2) |
| 65 ans et plus | 46 | 1 113,6 | 123 | 1 076,6 | 63,8 (48,9; 74,8) |
| 75 ans et plus | 9 | 198,2 | 15 | 170,9 | 48,3 (-26,1; 80,1) |
| <i>Formes sévères de la COVID-19</i> | 56 | 6 774,6 | 205 | 6 625,2 | 73,3 (63,9; 80,5) |
| âgés de 18 à 64 ans | 46 | 5 653,8 | 175 | 5 531,4 | 74,3 (64,2; 81,8) |
| 65 ans et plus | 10 | 1 120,8 | 30 | 1 093,8 | 67,5 (31,6; 85,8) |
| 75 ans et plus | 2 | 199,4 | 6 | 172,4 | 71,2 (-61,2; 97,2) |
| 28 jours après la vaccination | | | | | |
| <i>Formes symptomatiques de la COVID-19</i> | 433 | 6 658,4 | 883 | 6 400,4 | 52,9 (47,1; 58,1) |
| âgés de 18 à 64 ans | 393 | 5 549,9 | 790 | 5 330,5 | 52,2 (46,0; 57,8) |
| 65 ans et plus | 40 | 1 108,5 | 93 | 1 069,9 | 58,5 (39,3; 72,1) |
| 75 ans et plus | 9 | 196,0 | 10 | 169,3 | 22,3 (-112,8; 72,1) |
| <i>Formes sévères de la COVID-19</i> | 46 | 6 733,8 | 176 | 6 542,1 | 74,6 (64,7; 82,1) |
| âgés de 18 à 64 ans | 38 | 5 619,2 | 150 | 5 460,5 | 75,4 (64,7; 83,2) |
| 65 ans et plus | 8 | 1 114,6 | 26 | 1 081,6 | 70,1 (32,1; 88,3) |
| 75 ans et plus | 2 | 197,2 | 5 | 170,1 | 65,5 (-110,7; 96,7) |

- ^a Les formes symptomatiques de la COVID-19 nécessitent un résultat RT-PCR positif et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire ou 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole.
- ^b La détermination finale des cas de COVID-19 sévères a été effectuée par un comité d'adjudication indépendant qui a aussi défini la sévérité de la maladie conformément à la définition de la ligne directrice de la FDA.
- ^c Co-critères primaires tels que définis dans le protocole.
- ^d Population d'efficacité per protocole

Au-delà de 14 jours après la vaccination, 18 cas COVID-19 confirmés biologiquement dans le groupe JCOVDEN versus 74 cas dans le groupe placebo ont été hospitalisés, correspondant à une efficacité vaccinale de 76,1% (IC ajusté à 95% : 56,9 ; 87,7). Un total de 5 cas dans le groupe JCOVDEN versus 17 cas dans le groupe placebo ont conduit à une admission en Unité de Soins Intensifs (USI) et 4 cas dans le groupe JCOVDEN versus 8 cas dans le groupe placebo ont nécessité une ventilation mécanique.

L'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques au moins 28 jours après la vaccination était de 28,9% (IC à 95% : 20,0 ; 36, 8) et celle contre toutes les infections par le SARS-CoV-2 était de 41,7% (IC à 95% : 36,3 ; 46,7).

Des analyses par sous-groupes du critère principal d'efficacité ont montré des valeurs estimées d'efficacité similaires chez les participants hommes et femmes, de même que chez les participants avec ou sans comorbidités associées à un risque élevé de formes sévères de COVID-19.

Un résumé de l'efficacité vaccinale par souches de variants est présenté dans le tableau 5 ci-dessous :

Tableau 5: Résumé de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques^a et sévères^b de la COVID-19 par souches de variants après une dose unique

| Variant | Survenue | Sévérité | |
|---------------------------|-------------------------------------|--|---|
| | | Forme symptomatique de la COVID-19 % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) | Forme sévère de la COVID-19 % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) |
| Sauvage | Au moins 14 jours après vaccination | 67,5% (56,1; 76,2) | 88,5% (67,7; 97,0) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 58,9% (43,4; 70,5) | 89,6% (66,3; 98,0) |
| Alpha (B.1.1.7) | Au moins 14 jours après vaccination | 70,1% (35,1; 87,6) | 51,1% (-241,2; 95,6) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 70,2% (35,3; 87,6) | 51,4% (-239,0; 95,6) |
| Beta (B.1.351) | Au moins 14 jours après vaccination | 38,1% (4,2; 60,4) | 70,2% (28,4; 89,2) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 51,9% (19,1; 72,2) | 78,4% (34,5; 94,7) |
| Gamma (P.1/P.1.x/P.1.x.x) | Au moins 14 jours après vaccination | 37,2% (15,2; 53,7) | 62,4% (19,4; 83,8) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 37,3% (15,4; 53,8) | 62,6% (19,9; 83,9) |
| Zeta (P.2) | Au moins 14 jours après vaccination | 64,6% (47,7; 76,6) | 91,1% (38,8; 99,8) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 64,0% (43,2; 77,7) | 87,9% (9,4; 99,7) |
| Mu (B.1.621/B.1.621.1) | Au moins 14 jours après vaccination | 31,9% (-3,3; 55,5) | 80,4% (41,6; 95,1) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 32,0% (-3,1; 55,6) | 80,6% (42,0; 95,2) |

| | | | |
|---------------------------|-------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Lambda (C.37/C.37.1) | Au moins 14 jours après vaccination | 11,2% (-34,6; 41,6) | 60,9% (-35,6; 91,0) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 11,4% (-34,3; 41,7) | 61,1% (-34,7; 91,1) |
| Delta (B.1.617.2/AY.x) | Au moins 14 jours après vaccination | 3,7% (-145,0; 62,1) | NE* NE* |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 3,9% (144,5; 62,2) | NE* NE* |
| Autres | Au moins 14 jours après vaccination | 73,0% (65,4; 79,2) | 81,4% (59,8; 92,5) |
| | Au moins 28 jours après vaccination | 69,0% (59,3; 76,6) | 75,7% (46,2; 90,3) |

^a Les formes symptomatiques de la COVID-19 nécessitent un résultat RT-PCR positif et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire ou 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole.

^b La détermination finale des cas de COVID-19 sévères a été effectuée par un comité d'adjudication indépendant qui a aussi défini la sévérité de la maladie conformément à la définition de la ligne directrice de la FDA.

* Si moins de 6 cas sont observés pour l'un des critères alors la valeur estimée n'est pas indiquée. NE = non estimable.

Efficacité de deux doses de JCOVDEN administrées à 2 mois d'intervalle

L'analyse finale (date butoir : 25 juin 2021) d'une étude de Phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo (COV3009) a été menée en Amérique du Nord, en Amérique Latine, en Afrique, en Europe et en Asie afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité de 2 doses de JCOVDEN administrées à un intervalle de 56 jours. L'étude a exclu les participants avec un dysfonctionnement du système immunitaire résultant d'une affection clinique, ceux ayant reçu des traitements immunosuppresseurs dans les 6 mois, ainsi que les femmes enceintes. Les participants ayant une infection VIH stable sous traitement n'ont pas été exclus. Les vaccins homologués, à l'exclusion des vaccins vivants, pouvaient être administrés plus de 14 jours avant ou plus de 14 jours après la vaccination dans l'étude. Les vaccins vivants atténués homologués pouvaient être administrés plus de 28 jours avant ou plus de 28 jours après la vaccination dans l'étude.

Un total de 31 300 participants ont été randomisés pendant la phase de double aveugle de l'étude. Au total, 14 492 (46,3%) participants ont été inclus dans la population d'efficacité per-protocole (7 484 participants ont reçu JCOVDEN et 7 008 participants ont reçu le placebo). Les participants ont été suivis pendant une durée médiane de 36 jours (intervalle : 0-172 jours) après la vaccination.

Les données démographiques et les données à l'inclusion étaient similaires chez les participants ayant reçu au moins deux doses de JCOVDEN et chez ceux ayant reçu le placebo. Dans la population de l'analyse principale d'efficacité, l'âge médian des participants ayant reçu 2 doses de JCOVDEN était de 50,0 ans (extrêmes : 18 à 99 ans); 87,0 % (N=6 512) d'entre eux étaient âgés de 18 à 64 ans [avec 13,0 % (N=972) âgés de 65 ans ou plus et 1,9 % (N=144) âgés de 75 ans ou plus]; 45,4 % des participants étaient des femmes; 37,5 % vivaient en Amérique du Nord (Etats-Unis), 51,0 % en Europe (incluant le Royaume-Uni), 5,4 % en Afrique du Sud, 1,9 % aux Philippines et 4,2 % en Amérique Latine. Un total de 2 747 (36,7 %) participants présentait à l'inclusion au moins une comorbidité pré-existante associée à un risque accru de progression vers une forme sévère de COVID-19. Les comorbidités incluaient : obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (24,6 %), hypertension (8,9 %), apnée du sommeil (6,7 %), diabète de type 2 (5,2 %), affections cardiaques graves (3,6 %), asthme (1,7 %) et infection VIH stable/bien contrôlée (1,3 %). Les autres comorbidités étaient présentes chez ≤ 1 % des participants.

L'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques de la COVID-19 et sévères de la COVID-19 est présentée dans le tableau 6 ci-dessous :

Tableau 6 : Analyses de l'efficacité vaccinale contre les formes symptomatiques^a et sévères^b de la COVID-19 – 14 jours après la dose de rappel (deuxième dose)

| Critère | JCOVDEN N = 7 484 ^c | | Placebo N = 7 008 ^c | | % d'efficacité vaccinale (IC à 95 %) ^d |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------|-----------------------------------|------------------|--|
| | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | Cas de COVID-19 (n) | Personnes-années | |
| Formes symptomatiques de la COVID-19 | 14 | 1 730,0 | 52 | 1 595,0 | 75,2 (54,6; 87,3) |
| Formes sévères de la COVID-19 | 0 | 1 730,7 | 8 ^e | 1 598,9 | 100 (32,6; 100,0) |

^a Les formes symptomatiques de la COVID-19 nécessitent un résultat RT-PCR positif et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire ou 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole.

^b La détermination finale des cas de COVID-19 sévères a été effectuée par un comité d'adjudication indépendant qui a aussi défini la sévérité de la maladie conformément à la définition de la ligne directrice de la FDA.

^c Population d'efficacité per protocole.

^d Les intervalles de confiance étaient ajustés pour prendre en compte le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples.

^e Sur les 8 participants atteints d'une maladie sévère, 1 a été admis dans une unité de soins intensifs.

Les résultats des analyses finales des variants pour lesquels suffisamment de cas étaient disponibles pour des interprétations significatives (Alpha [B.1.1.7]) et Mu [B.1.621/B.1.621.1]) ont montré qu'après la première dose de JCOVDEN, l'efficacité contre ces 2 variants 14 jours après la première dose (Jour 15-Jour 56) était de 73,8 % (IC à 95 % : 49,7; 87,4) et 38,6 % (IC à 95 % : -43,9; 75,1) respectivement. Après la deuxième dose (≥ 71 jours), l'efficacité contre le variant Alpha et Mu était de 83,7 % (IC à 95 % : 43,8; 97,0) et 53,9 % (IC à 95 % : -48,0; 87,6), respectivement. Il n'y a eu que 7 cas Delta (respectivement 4 dans le groupe JCOVDEN et 3 dans le groupe placebo). Il n'y a eu aucun cas d'infection par la souche sauvage tant dans le groupe JCOVDEN que dans le groupe placebo pendant le suivi de 14 jours après la dose de rappel (≥ 71 jours).

L'efficacité vaccinale contre les infections asymptomatiques au moins 14 jours après la seconde vaccination était de 34,2% (IC à 95% : -6,4 ; 59,8).

Immunogénicité d'une dose de rappel (deuxième dose) après primo-vaccination par JCOVDEN

Il convient de noter qu'il n'y a pas de corrélat de protection immunitaire établi. Dans l'étude de Phase 2 (COV2001), les participants âgés de 18 à 55 ans et de 65 ans et plus ont reçu une dose de rappel de JCOVDEN environ 2 mois après la primo-vaccination. L'immunogénicité a été évaluée en mesurant les anticorps neutralisants de la souche Victoria/1/2020 du SARS-CoV-2 en utilisant un test validé de neutralisation du virus sauvage (wtVNA).

Les données d'immunogénicité sont disponibles chez 39 participants, dont 15 étaient âgés de 65 ans et plus, et sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Neutralisation du virus sauvage de la souche VICTORIA-VNA/1/2020* du SARS-CoV-2 (IC 50), Groupe 1 de l'étude COV2001, Population d'immunogénicité per protocole**

| | Inclusion (Jour 1) | 28 jours après la primo- vaccination (Jour 29) | Avant la dose de rappel (Jour 57) | 14 jours après la dose de rappel (Jour 71) | 28 jours après la dose de rappel (Jour 85) |
|---|-----------------------|--|--|--|--|
| N | 38 | 39 | 39 | 39 | 38 |

| | | | | | |
|--|-------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Moyenne géométrique des titres (IC à 95 %) | <LIQ (<LIQ, <LIQ) | 260 (196; 346) | 212 (142; 314) | 514 (357; 740) | 424 (301; 597) |
| Augmentation de la moyenne géométrique (IC à 95 %) avant la dose de rappel | Non applicable | Non applicable | Non applicable | 2,3 (1,7; 3,0) | 1,8 (1,4; 2,4) |

LIQ = limite inférieure de quantification

* La souche Victoria/1/2020 est considérée comme la souche de référence.

** Population PPI: La population d'immunogénicité per protocole inclut tous les participants randomisés et vaccinés dont les données d'immunogénicité sont disponibles en excluant les participants ayant des déviations au protocole importantes pouvant impacter les résultats de l'immunogénicité. De plus, les échantillons obtenus après des vaccinations manquées ou des participants présentant une infection naturelle par le SARS-CoV-2 après l'inclusion (le cas échéant) ont été exclus de l'analyse.

Des augmentations des niveaux d'anticorps neutralisants (wtVNA) et d'anticorps de liaison S (méthode immuno-enzymatique) contre la souche sauvage de SARS-CoV-2 ont également été observées dans les études COV1001, COV1002 et COV2001 chez un nombre limité de participants après une dose de rappel administrée à 2, 3 et 6 mois, comparativement aux valeurs avant rappel. Dans l'ensemble, l'augmentation des moyennes géométriques des titres (MGT) avant le rappel jusqu'à 1 mois après le rappel variait de 1,5 à 4,4 fois pour les anticorps neutralisants et de 2,5 à 5,8 fois pour les anticorps de liaison. Une diminution des niveaux d'anticorps de 2 fois a été observée à 4 mois après la dose de rappel à 2 mois, comparativement à 1 mois après la dose de rappel à 2 mois. Les niveaux d'anticorps étaient toujours plus élevés que les niveaux d'anticorps après une dose unique, au même temps de mesure. Ces données justifient l'administration d'une dose de rappel à un intervalle de 2 mois ou plus après la primo-vaccination.

Immunogénicité d'une dose de rappel après primo-vaccination par un vaccin à ARNm contre la COVID-19

L'étude COV-BOOST est une étude multicentrique, randomisée, de Phase 2, initiée par des investigateurs (NCT73765130) menée au Royaume-Uni pour évaluer une vaccination de rappel contre la COVID-19. Les participants étaient des adultes âgés de 30 ans ou plus. Une cohorte de participants avait reçu deux doses de Comirnaty (N = 89), suivies d'une dose de rappel de JCOVDEN. L'intervalle médian était de 106 (EIQ : 91-144) jours entre la deuxième dose et la dose de rappel. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps de liaison (N = 88), en anticorps neutralisants du pseudovirus (N = 77) et en anticorps neutralisants du virus sauvage (N = 21) contre la souche de référence, telles qu'observées au Jour 28. Au Jour 84 après le rappel, les MGT étaient toujours supérieures aux valeurs avant le rappel. De plus, JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps neutralisants du pseudovirus contre le variant Delta évaluées au Jour 28 (N = 89).

DMID-21-0012, une étude clinique indépendante de Phase 1/2 (NCT04889209), en ouvert, menée aux Etats-Unis, a évalué une dose de rappel hétérologue de JCOVDEN. En raison de la taille limitée de l'échantillon, les différences observées ne sont que descriptives. Une dose de rappel de JCOVDEN a été administrée à des adultes qui ont reçu une primo-vaccination complète par un schéma en 2 doses de Spikevax ou un schéma en 2 doses de Comirnaty au moins 12 semaines avant l'inclusion (intervalle moyen [étendue] de 20 [13-26] et 21 [12-41] semaines pour Spikevax et Comirnaty, respectivement) et qui n'ont rapporté aucun antécédent d'infection par le SARS-CoV-2. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps de liaison et en anticorps neutralisants du pseudovirus contre la souche de référence et le variant Delta chez des individus ayant reçu une primo-vaccination par un schéma en 2 doses de Spikevax (N = 49) ou de Comirnaty (N = 50), telles qu'observées au Jour 15 après le rappel. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps neutralisants du pseudovirus contre le variant Omicron BA.1 chez des individus ayant reçu une primo-vaccination par un schéma en 2 doses de Comirnaty (N = 50), telles qu'observées au Jour 29.

Immunogénicité d'une dose de rappel après primo-vaccination par un vaccin à vecteur adénoviral contre la COVID-19

L'étude COV-BOOST (voir la conception de l'étude ci-dessus) a également évalué une dose de rappel de JCOVDEN chez des participants ayant reçu 2 doses de Vaxzevria (N = 101). L'intervalle médian était de 77 (EIQ : 72-83) jours entre la deuxième dose et la dose de rappel. JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps de liaison (N = 94), en anticorps neutralisants du pseudovirus (N = 94) et en anticorps neutralisants du virus sauvage (N = 21) contre la souche de référence. Au Jour 84 après le rappel, les MGT étaient toujours supérieures aux valeurs avant le rappel. De plus, JCOVDEN a amélioré les réponses en anticorps neutralisants du pseudovirus contre le variant Delta évaluées au Jour 28 (N = 90).

Des données descriptives provenant de l'étude COV-BOOST et de l'étude DMID 21-0012 indiquent que le rappel par JCOVDEN après une primo-vaccination par un vaccin à vecteur adénoviral entraîne des réponses en anticorps inférieures à celles d'un rappel hétérologue par un vaccin à ARNm autorisé après une primo-vaccination par un vaccin à vecteur adénoviral. Les études indiquent également que les titres d'anticorps neutralisants atteints 1 mois après le rappel par JCOVDEN après une primo-vaccination par un vaccin à ARNm sont comparables à ceux obtenus après un rappel homologue par un vaccin à ARNm.

Population âgée

JCOVDEN a été évalué chez les sujets âgés de 18 ans et plus. L'efficacité de JCOVDEN chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18 à 64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec JCOVDEN dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée et de tolérance locale, et des fonctions de la reproduction et du développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'Homme.

Génotoxicité et cancérogénicité

JCOVDEN n'a pas été évalué pour son potentiel génotoxique ou cancérogène. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin présentent un potentiel génotoxique ou cancérogène.

Toxicité sur la reproduction et fertilité

La toxicité sur la reproduction et la fertilité des femelles a été évaluée au cours d'une étude combinée portant sur le développement embryo-fœtal et pré- et postnatal chez le lapin. Dans cette étude, une première vaccination par JCOVDEN a été administrée par voie intramusculaire à des lapines 7 jours avant accouplement, à une dose équivalant à 2 fois la dose recommandée chez l'Homme, suivie de deux vaccinations à la même dose pendant la période de gestation (c.-à-d. aux jours 6 et 20 de la gestation). Il n'y a eu aucun effet lié au vaccin sur la fertilité des femelles, la gestation, ni sur le développement embryo-fœtal ou celui de la progéniture. Les mères ainsi que leurs fœtus et leur progéniture ont présenté des titres d'anticorps spécifiques à la protéine S du SARS-CoV-2, indiquant

que les anticorps maternels ont été transférés aux fœtus au cours de la gestation. Il n'y a pas de donnée disponible concernant l'excrétion de JCOVDEN dans le lait maternel.

De plus, une étude conventionnelle de toxicité (en administration répétée) conduite chez le lapin avec JCOVDEN n'a pas révélé d'effet sur les organes sexuels mâles qui altérerait la fertilité des mâles.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Boîte de 10 flacons

2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HBCD)
Acide citrique monohydraté
Éthanol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Polysorbate-80
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Citrate trisodique dihydraté
Eau pour préparations injectables

Boîte de 20 flacons

2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HBCD)
Acide citrique monohydraté
Éthanol
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Polysorbate-80
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans en cas de conservation entre -25 °C et -15 °C.

Une fois retiré du congélateur, le flacon de vaccin non ouvert peut être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière, pendant une seule période allant jusqu'à 11 mois, sans dépasser la date de péremption imprimée (EXP).

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Pour les précautions particulières de conservation, voir rubrique 6.4.

Flacon ouvert (après le premier prélèvement dans le flacon)

La stabilité physico-chimique du vaccin en cours d'utilisation, y compris durant le transport, a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 25 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit, de préférence, être utilisé immédiatement après le premier prélèvement dans le flacon ; cependant, le

produit peut être conservé entre 2 °C et 8 °C pendant un maximum de 6 heures ou rester à température ambiante (maximum 25 °C) jusqu'à 3 heures après le premier prélèvement dans le flacon. Au-delà de ces durées, la conservation en cours d'utilisation relève de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver et transporter congelé entre -25 °C et -15 °C. La date de péremption pour une conservation entre -25 °C et -15 °C est imprimée sur le flacon et l'emballage extérieur après « EXP ».

Lorsqu'il est conservé congelé entre -25 °C et -15 °C, le vaccin peut être décongelé soit entre 2 °C et 8 °C soit à température ambiante :

- Entre 2°C et 8°C : il faut environ 13 heures pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons et environ 2 heures pour décongeler un seul flacon.
- À température ambiante (maximum 25 °C) : il faut environ 4 heures pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons et environ 1 heure pour décongeler un seul flacon.

Le vaccin peut également être conservé au réfrigérateur ou transporté entre 2 °C et 8 °C pendant une seule période allant jusqu'à 11 mois, sans dépasser la date de péremption d'origine (EXP). Lors du passage à une température de conservation de 2 °C à 8 °C, la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur, et le vaccin doit être utilisé ou jeté à la fin de cette nouvelle date de péremption. La date de péremption d'origine doit être rayée. Le vaccin peut également être transporté entre 2 °C et 8 °C tant que les conditions de conservation appropriées (température, durée) sont appliquées.

Une fois décongelé, le vaccin ne peut pas être recongelé.

Conserver les flacons dans l'emballage d'origine afin de les protéger de la lumière.

Le flacon non ouvert de JCOVDEN reste stable pendant un total de 12 heures entre 9 °C et 25 °C. Ces conditions ne sont pas recommandées pour la conservation ou le transport, mais elles peuvent guider la prise de décision pour une utilisation en cas d'excursions temporaires de température au cours des 11 mois de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose (en verre de type I) contenant 2,5 mL de suspension avec un bouchon en caoutchouc (chlorobutyle recouvert en surface de fluoropolymère), un sertissage en aluminium et un capuchon en plastique bleu. Chaque flacon contient 5 doses de 0,5 mL.

Présentations de 10 ou 20 flacons multidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la manipulation et l'administration

Ce vaccin doit être manipulé par un professionnel de santé en utilisant une technique d'asepsie pour garantir la stérilité de chaque dose.

- Le vaccin est prêt à être utilisé une fois qu'il a été décongelé.
- Le vaccin peut être fourni congelé entre -25 °C et -15 °C ou décongelé entre 2 °C et 8 °C.
- Ne pas recongeler le vaccin une fois qu'il a été décongelé.
- Conserver les flacons dans la boîte d'origine afin de les protéger de la lumière et indiquer la date de péremption pour les différentes conditions de conservation, le cas échéant.

a. Conservation à la réception du vaccin

SI VOUS RECEVEZ VOTRE VACCIN CONGELÉ ENTRE -25 °C et -15 °C, vous pouvez :



OU



Le conserver au congélateur

- Le vaccin peut être conservé et transporté congelé entre **-25 °C et -15 °C**.
- La date de péremption pour la conservation est imprimée sur le flacon et l'emballage extérieur après « EXP » (voir rubrique 6.4).

Le conserver au réfrigérateur

- Le vaccin peut également être conservé et transporté **entre 2 °C et 8 °C** pendant une seule période allant **jusqu'à 11 mois**, sans dépasser la date de péremption d'origine (EXP).
- Lors du transfert du produit **dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C**, la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur l'emballage extérieur et le vaccin doit être utilisé ou jeté à la fin de cette nouvelle date de péremption. **La date de péremption d'origine doit être rayée** (voir rubrique 6.4).

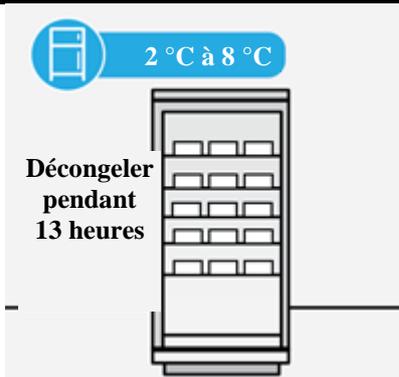
SI VOUS RECEVEZ VOTRE VACCIN DÉCONGELÉ ENTRE 2° C et 8° C, vous devez le conserver dans un réfrigérateur :



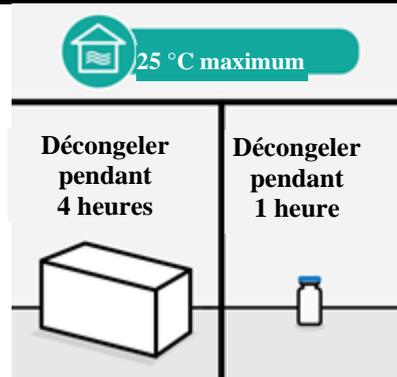
⚠ Ne pas recongeler si le produit est réceptionné déjà décongelé entre 2 °C et 8 °C.

Remarque : si le vaccin est réceptionné réfrigéré entre 2 °C et 8 °C, vérifiez à réception que la date de péremption a bien été mise à jour par le fournisseur local. Si vous ne trouvez pas la nouvelle date EXP, contactez le fournisseur local afin de confirmer la date EXP en condition réfrigérée. Inscrivez la **nouvelle date de péremption** sur l'emballage extérieur avant de placer le vaccin dans le réfrigérateur. **La date de péremption d'origine doit être rayée** (voir rubrique 6.4).

b. Si le ou les flacons sont conservés congelés, les décongeler, soit dans un réfrigérateur, soit à température ambiante, avant l'administration



OU



Décongeler au réfrigérateur

- En cas de conservation à l'état congelé entre -25 °C et -15 °C, il faut environ 13 heures pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons et environ 2 heures pour décongeler des flacons isolés **entre 2 °C et 8 °C**.
- Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, suivre les instructions de la rubrique « Le conserver au réfrigérateur ».
- Le flacon doit être conservé dans la boîte d'origine afin de le protéger de la lumière et d'indiquer la date de péremption pour les différentes conditions de conservation, le cas échéant.

⚠ Une fois décongelé, **ne pas** recongeler.

Décongeler à température ambiante

- En cas de conservation à l'état congelé entre -25 °C et -15 °C, une boîte de 10 ou de 20 flacons ou des flacons isolés doivent être décongelés à température ambiante n'excédant pas 25 °C.
- Il faut environ **4 heures** pour décongeler une boîte de 10 ou de 20 flacons.
- Il faut environ **1 heure** pour décongeler des flacons isolés.
- Le vaccin reste stable pendant un total de **12 heures entre 9 °C et 25 °C**. Ces conditions de conservation ou de transport ne sont pas recommandées, mais elles peuvent guider la prise de décision pour une utilisation en cas d'excursions temporaires de température.
- Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, suivre les instructions de la rubrique « Le conserver au réfrigérateur ».

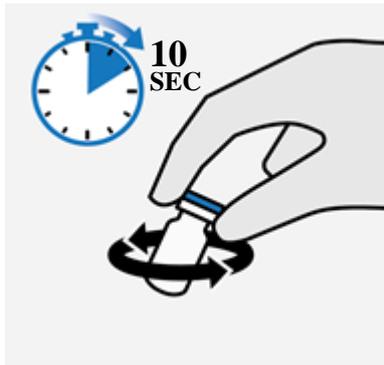
⚠ Une fois décongelé, **ne pas** recongeler.

c. Inspecter le flacon et le vaccin

- JCOVDEN est une suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente (pH 6-6,4).
- Avant l'administration, le vaccin doit être inspecté visuellement afin de détecter la présence de particules ou de changement de couleur.
- Avant l'administration, le flacon doit être inspecté visuellement afin de détecter la présence éventuelle de fissures ou d'anomalies, telles que des signes d'altération.

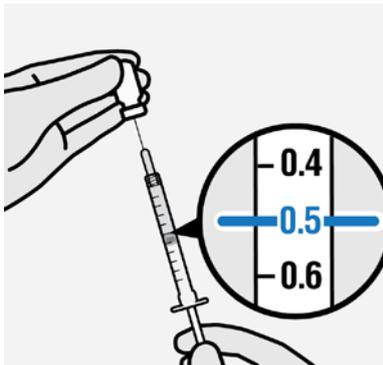
Si tel est le cas, ne pas administrer le vaccin.

d. Préparer et administrer le vaccin



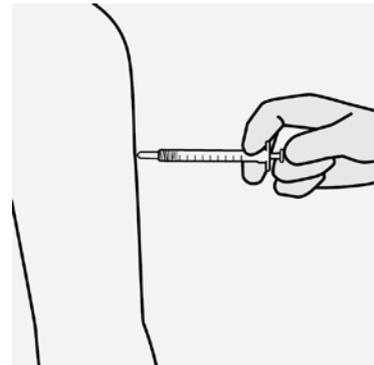
Agiter le flacon en le tournant doucement

- Avant d'administrer une dose du vaccin, agiter le flacon en le tournant doucement **en position verticale pendant 10 secondes**.
- **Ne pas secouer.**



Prélever 0,5 mL

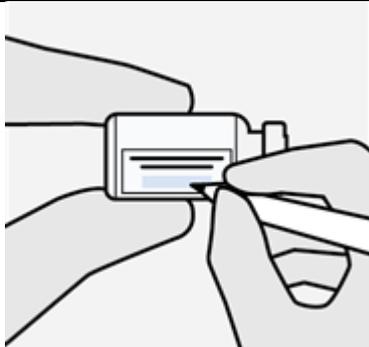
- Utiliser une aiguille stérile et une seringue stérile pour prélever une dose unique de **0,5 mL** dans le flacon multidose (voir rubrique 4.2).
- ⚠ **Un maximum de 5 doses peut être prélevé du flacon multidose.** Jeter tout vaccin restant dans le flacon après avoir prélevé les 5 doses.



Injecter 0,5 mL

- Administrer **par injection intramusculaire uniquement** dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras (voir rubrique 4.2).

e. Conservation après le premier prélèvement



Notez la date et l'heure auxquelles le flacon doit être jeté

- Après le premier prélèvement du flacon, notez sur l'étiquette de chaque flacon la date et l'heure auxquelles le flacon doit être jeté.

⚠ De préférence, utilisez immédiatement après le premier prélèvement.



Conserver pendant au maximum 6 heures



- Après le premier prélèvement dans le flacon, le vaccin peut être conservé **entre 2 °C et 8 °C** pendant **au maximum 6 heures**.
- Jetez le vaccin non utilisé dans ce délai.



Conserver pendant au maximum 3 heures



- OU
- Après le premier prélèvement dans le flacon, le vaccin peut être conservé à **température ambiante (maximum 25 °C)** pendant une seule période allant **jusqu'à 3 heures**. (Voir rubrique 6.3).
 - Jetez le vaccin non utilisé dans ce délai.

f. Elimination

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les déchets pharmaceutiques. En cas d'éclaboussures, il faut désinfecter à l'aide d'agents virucides actifs contre l'adénovirus.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/20/1525/001
EU/1/20/1525/002

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mars 2021.
Date du dernier renouvellement : 3 janvier 2022.

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

21/03/2024

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.