



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES



Université de Paris

Vaccination COVID-19: questions/réponses

Les vaccins et leur développement

Odile Launay
Hôpital Cochin, Paris

Paris, le 4 février 2021

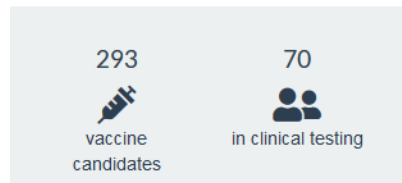
Liens d'intérêt

- Recherches/essais cliniques : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Aides pour des recherches : MSD, GSK bio, spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Advisory Boards/DSMB : spmsd, Sanofi Pasteur, Janssen, Pfizer
- Cours, formations : Pfizer, MSD, Sanofi Pasteur

Vaccin COVID- 19: développement accéléré à la vitesse de l'éclair

- 31 décembre 2019: déclaration à l'OMS de la survenue d'une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue
- 9 janvier 2020, découverte 2019-nCoV (isolé le 7 janvier), renommé SARS-CoV-2
- **11-12 janvier 2020: séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 27 Juillet 2020: début des essais de phase 3
- 9 novembre 2020: premiers résultats d'efficacité
- 2 décembre 2020: autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- 8 décembre 2020 : début vaccination UK
- 27 décembre 2020: debut vaccination Europe

- 2 février 2021



- 20 candidats vaccins en phase 3
- 10 ayant une autorisation
- EMA : 3 AMM conditionnelles
 - 23/12/2020: vaccin Pfizer/BioNTech
 - 6/01/2021 : vaccin Moderna
 - 29/01/2021: vaccin AstraZeneca
- 3 février 2021: > 1 800 000 personnes vaccinées en France

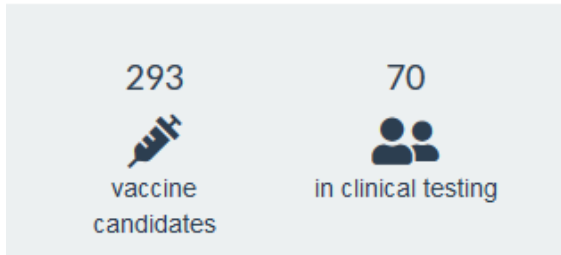
Etat de lieux au 2 février 2021: 10 vaccins autorisés

Virus (inactivé, atténué)

Vecteur viral (réplicatif, non réplicatif)

Acide nucléique (ADN, ARN)

Protéines recombinantes



Technology	Testing					Use
	Pre-clinical	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III	
RNA	30	1	1	1	3	2
DNA	18	2	4		2	
Vector (non-replicating)	25	6			4	3
Vector (replicating)	19	1	1	1		
Inactivated	10	1	1	1	6	4
Live-attenuated	8	1				
Protein subunit	67	3	11	3	4	1
Virus-like particle	18		1		1	
Other/Unknown	33	2	4			

Candidates listed above as being in phase III include several undergoing combined phase II/III trials.

Vaccins Covid 19 attendus en Europe

Vaccins pas encore soumis

AstraZeneca/Oxford

Phase 3/3
Type : Vecteur viral
Efficacité annoncée : 70%
Prêt : fin 2020
Conservation : +5°C (6 mois)
Commandes UE : 300M (+ option 100M)
Doses à injecter : 2
Statut : --

Janssen J&J

Phase 3/3
Type : Vecteur viral
Efficacité annoncée : --%
Prêt : fin janvier 2021
Conservation : +5°C
Commandes UE : 200M (+ option 200M)
Doses à injecter : 1 (essai en cours) ou 2
Statut : --

CureVac

Phase 2/3
Type : ARN messenger
Efficacité annoncée : --%
Prêt : 1er semestre 2021
Conservation : -60°C (3 mois), +5°C (3 mois)
Commandes UE : 225M (+ option 180M)
Doses à injecter : 2
Statut : --

Sanofi/Pasteur-GSK

Phase 2/3
Type : Protéines virales
Efficacité annoncée : --%
Prêt : fin 2021
Conservation : +5°C
Commandes UE : 300M
Doses à injecter : --
Statut : --

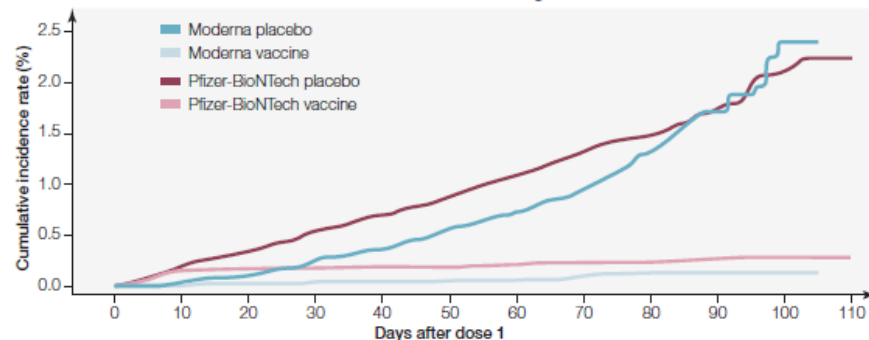
- Pré achat de 6 vaccins
- + 2 vaccins supplémentaires: Novavax et Valneva

Vaccins à ARNm: résumé des données disponibles



Autorisé pour les		16 ans et plus		18 ans et plus	
EFFICACITE	Groupes de l'essai clinique	Vaccin à ARNm	Placébo (solution saline)	Vaccin à ARNm	Placébo (solution saline)
	Cas symptomatiques	8 cas/18 198	162 cas/ 18 325	11 cas/14 134	185 cas/14 073
	COVID-19 sévère	1 cas	9 cas	0 cas	30 cas
	Evènement indésirable sérieux	0,6%	0,5%	1%	1%
	Efficacité vaccinale	95% (90,3%-97,6%)		94% (89,3%-96,8%)	
	Doses	30 µg 5 doses par flacon A utiliser dans les 6h après ouverture à 2-30°C		100 µg 10 doses par flacon A utiliser dans les 6h après ouverture	
LOGISTIQUE	Intervalle d'injection	2 nd e dose administrable entre 21 et 42] après la 1 ^{re} dose (ANSM)		A J0 et J28	
	Transport	Jusqu'à 6 mois entre -60°C et -90°C Entre 2°C et 8°C pendant 5 jours 2h à T° ambiante		-20°C (-15°C à -40°C) 100 doses par carton	
	Conservation (flacon non ouvert)			-20°C 5°C (frigo) 30 jours 12h à T° ambiante	
	Type de vaccin	ARNm codant pour la protéine Spike		ARNm codant pour la protéine Spike	

Vaccine efficacy



Cell 184, March 18, 2021 © 2020 Elsevier Inc.

Vaccins ARNm et sécurité

- Réactogénicité locale et générale
- **Incidence de l'anaphylaxie:**
1/100 000 vs 1/ 1 000 000 avec les autres vaccins
- En rapport avec le Polyéthylène glycol (PEG)
- Observés essentiellement chez des personnes ayant des antécédents allergiques sévères

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Maintaining Safety with SARS-CoV-2 Vaccines

Mariana C. Castells, M.D., Ph.D., and Elizabeth J. Phillips, M.D.

This article was published on December 30, 2020, at NEJM.org.

Résultat phase 2/3: ASTRAZENECA

Publication Lancet

Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK



	COV002 (UK; LD/SD; N=2741)		COV002 (UK; SD/SD; N=4807)		COV003 (Brazil; all SD/SD; N=4088)	
	ChAdOx1 nCoV-19 (n=1367)	MenACWY (n=1374)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2377)	MenACWY (n=2430)	ChAdOx1 nCoV-19 (n=2063)	MenACWY plus saline (n=2025)
Age, years						
18-55	1367 (100.0%)	1374 (100.0%)	1879 (79.0%)	1922 (79.1%)	1843 (89.3%)	1833 (90.5%)
56-69	0	0	285 (12.0%)	293 (12.1%)	209 (10.1%)	187 (9.2%)
≥70	0	0	213 (9.0%)	215 (8.8%)	11 (0.5%)	5 (0.2%)

	Total number of cases	ChAdOx1 nCoV-19		Control		Vaccine efficacy (CI) [†]
		n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	n/N (%)	Incidence rate per 1000 person-years (person-days of follow-up)	
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	44.1 (248 299)	101/5829 (1.7%)	149.2 (247 228)	70.4% (54.8 to 80.6) [†]
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	38.6 (170 369)	68/3804 (1.8%)	145.7 (170 448)	73.5% (55.5 to 84.2)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	14.9 (73 313)	30/1374 (2.2%)	150.2 (72 949)	90.0% (67.4 to 97.0) [†]
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	56.4 (97 056)	38/2430 (1.6%)	142.4 (97 499)	60.3% (28.0 to 78.2)
COV003 (Brazil; all SD/SD)	45	12/2063 (0.6%)	56.2 (77 930)	33/2025 (1.6%)	157.0 (76 780)	64.2% (30.7 to 81.5) [†]
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	56.4 (174 986)	71/4455 (1.6%)	148.8 (174 279)	62.1% (41.0 to 75.7)

- Vaccin vectorisé, adénovirus du chimpanzé
- Vaccin à +4°C
- Multidose (8-10 doses) à utiliser < 6 heures après ouverture
- 2 doses IM
 - UK: ½ dose (2,5 x10¹⁰ vp) + dose entière (5x10¹⁰ vp) en mediane 84 jours après la 1ere dose
 - Brésil et UK: deux doses entières à 4 semaines d'intervalle
- 1ere analyse après 131 cas confirmés, efficacité calculée :
 - protection combinée : 70,4 % (54,8-80,6)
 - ½ dose + dose entière (n=2 741) : 90% (67,4-97),
 - 2 doses entières à 4 semaines (n=8 895)): **62,1% (41%-75,7%)**

- Recommandations HAS (2 février 2021):
 - vaccination des personnes de 50 à 64 ans en prenant par celles avec co morbidités
 - vaccination des professionnels du secteur de la santé et du medico social < 65 ans
 - Intervalle de 9-12 semaines

Résultat phase 3: SputnikV

Publication Lancet 2 février

Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia



Wetelin, Olga V Zubkova, Alina S Dzib

Published Online
February 2, 2021
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)

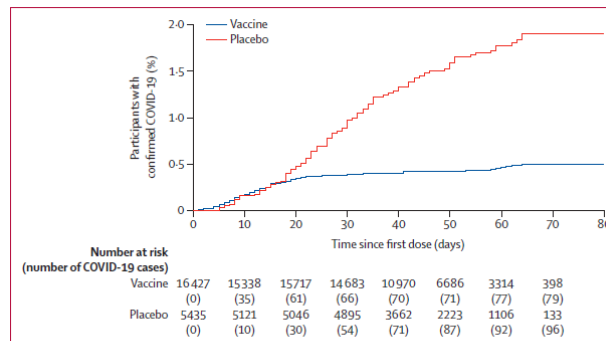
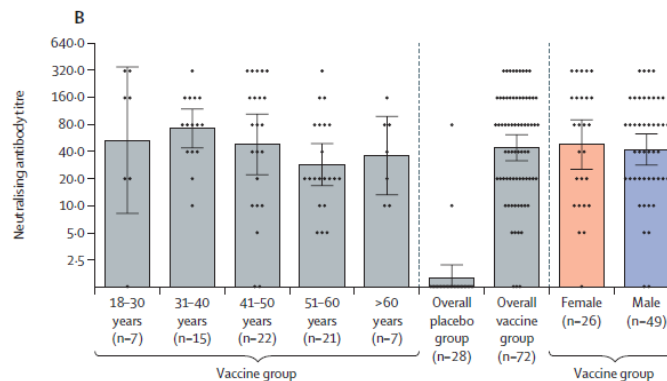


Figure 2: Kaplan-Meier cumulative incidence curves for the first symptomatic, PCR-positive COVID-19 after dose 1, in participants who received at least one dose of vaccine or placebo

- Vaccins vectorisés
- Adenovirus 26 + Adenovirus 5
- 2 doses à 21 jours d'intervalle
- **Efficacité : 91,6% (IC95%: 85,6-95,2), y compris chez les + de 60 ans**
- Dossier en évaluation prochaine à l'EMA



Vaccin protéique NOVAVAX

- Nanoparticule SARS Cov2 protéine recombinante (5 microgrammes) + adjuvant Matrix M, 2 doses 21 jours d'intervalle
- CP le 28 janvier
- Phase 3 UK
 - Début le 27 décembre
 - > 15 000 participants, 18-84 ans (27% < 65 ans)
 - Analyse sur 62 cas (32 variants UK, 24 non variants,):
 - 56 dans le groupe placebo, 6 dans le bras vaccin (1 cas sévère dans le groupe placebo)
 - Efficacité: 89,3% (IC 95%: 75,2-95,4)
 - Efficacité de 95,6% sur le non variant,
 - 85,6% sur le variant



Novavax COVID-19 Vaccine Demonstrates 89.3% Efficacy in UK Phase 3 Trial

Jan 28, 2021 at 4:05 PM EST

• Phase 2b en Afrique du sud

- Début : Aout 2020
- 4 400 participants
- Efficacité:
 - 60% (19,9-80,1) dans le population non HIV+
 - 49,4% (6,1-72,8) dans la population globale
 - 92,6% infection par le variant sud africain

Vaccin COVID-19 Janssen

ENSEMBLE

ENSEMBLE 2

Études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, de phase 3 visant à évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'Ad26.COVS.S pour la prévention de la maladie à coronavirus COVID-19 modérée et sévère / critique confirmée par PCR chez des sujets adultes initialement séronégatifs

Adultes ≥ 18 ans : (~20% âgés de 18 à 40 ans, ~30% > 60 ans)
avec et sans co-morbidités
Nombre de sujets ~ 45 000 sujets

Adultes ≥ 18 ans : (~20% âgés de 18 à 40 ans, ~30% > 60 ans)
avec et sans co-morbidités
Nombre de sujets ~ 30 000 sujets

Afrique du Sud, Argentine, Brésil, Chili, Colombie, Mexique, Pérou, Etat-Unis

Europe (France, Belgique, Allemagne, Espagne, UK), Etats-Unis, Colombie, Afrique du Sud

1 dose unique / voie IM

2 doses administrées à 8 semaines d'intervalle / voie IM

Début de l'étude : sept 2020

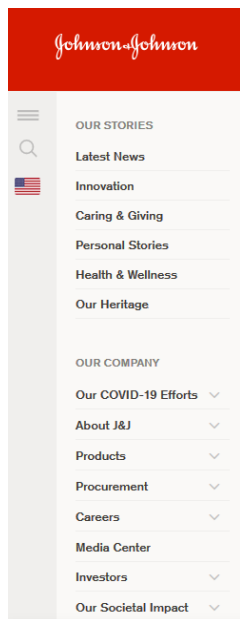
Début de l'étude : nov 2020

[A Study of Ad26.COVS.S for the Prevention of SARS-CoV-2-Mediated COVID-19 in Adult Participants - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

[A Study of Ad26.COVS.S for the Prevention of SARS-CoV-2-mediated COVID-19 in Adults - Full Text View - ClinicalTrials.gov](#)

Vaccin Janssen: communiqué de presse le 29 janvier

- Vaccin vectorisé (Adénovirus 26)
- **Efficacité une dose de vaccin: 66% (72% aux USA, 66% Amérique du sud, 57% en Afrique du sud)**
- Essai 2 doses 8 semaines d'intervalle en cours



OUR COMPANY

Johnson & Johnson Announces Single-Shot Janssen COVID-19 Vaccine Candidate Met Primary Endpoints in Interim Analysis of its Phase 3 ENSEMBLE Trial

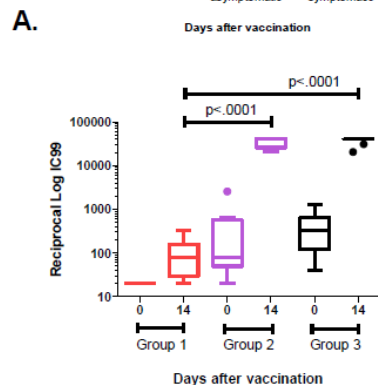
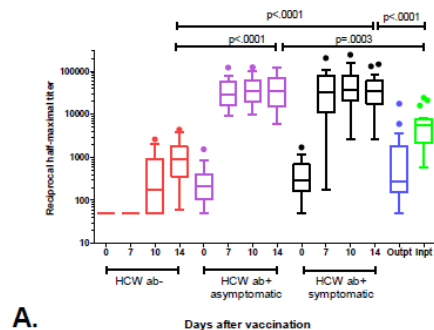
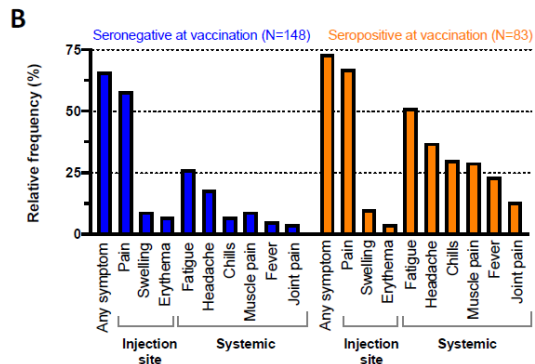
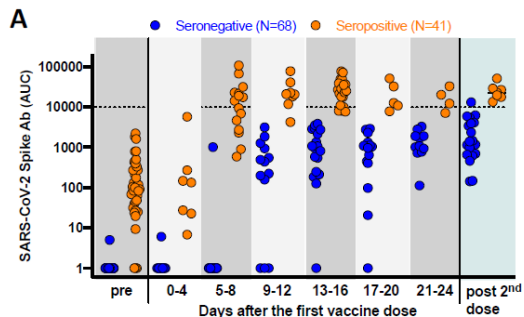
Vaccine Candidate 72% Effective in the US and 66% Effective Overall at Preventing Moderate to Severe COVID-19, 28 Days after Vaccination

85% Effective Overall in Preventing Severe Disease and Demonstrated Complete Protection Against COVID-19 related Hospitalization and Death as of Day 28

Protection Against Severe Disease Across Geographies, Ages, and Multiple Virus Variants, including the SARS-CoV-2 Variant from the B.1.351 Lineage^[1] Observed in South Africa

Single-shot compatible with standard vaccine distribution channels provides important tool in pandemic setting

Vaccination des personnes pré exposées au SARS Cov2



C.

■ Vaccination chez les personnes ayant déjà contracté le COVID: dernières recommandations de la SPILF (en attente de validation HAS)

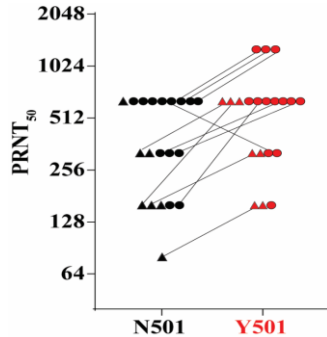
- Les personnes immunocompétentes ayant fait une infection par le SARS-CoV-2 sont très probablement protégées par l'immunité post-infectieuse et ne sont pas prioritaires pour la vaccination dans les 6 mois qui suivent leur infection
- dans une option de priorisation des doses vaccinales du fait du contexte de disponibilité limitée, il apparaît rationnel de ne proposer qu'une seule dose à ces personnes
- Les personnes présentant une immunodépression avérée (en particulier recevant un traitement immunosuppresseur) doivent être vaccinées par le schéma à 2 doses quel que soit leur antécédent d'infection par le SARS-CoV-2
- Les personnes présentant une infection par le SARS-CoV-2 avec PCR positive après la 1^{ère} dose de vaccin et n'ayant pas encore reçu la 2^{ème} ne doivent pas recevoir cette 2^{ème} dose en priorité

Protection vaccinale contre les variants ?

➤ Variants SARS-CoV2 UK:

- mutation **N501Y** du RBD viral
- 20 serums de participants vaccin Pfizer:
testés / mutation Y501 vs N501 (WT):

⇒ Anticorps **Neutralisants équivalents**

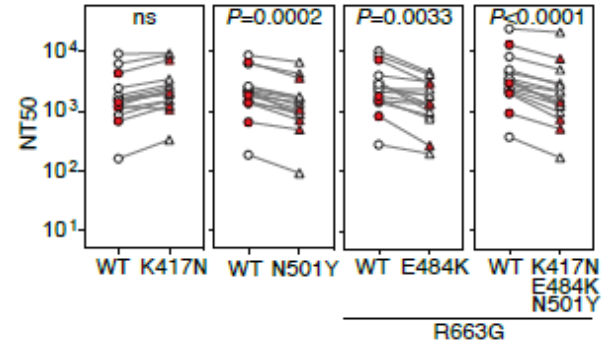


Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera
Xuping Xie¹, <https://doi.org/10.1101/2021.01.07.425740> doi:

➤ Variants d'Afrique du Sud et Brésil :

- Partagent **3 mutations** : **N501Y + E484K + K417N**
- 20 serums de participants vaccins Pfizer & Moderna

⇒ Anticorps **Neutralisants réduits** de 1 à 3 fois



mRNA vaccine-elicited antibodies to SARS-CoV-2 and circulating variants
Z Wang doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.426911>

➤ Vaccin Novavax: **actif sur souches Sud-Africaines**

➤ Données rassurantes mais Vigilance Nécessaire

➤ Importance d'une **Recherche Scientifique** Continue et de Haute Qualité

➤ Futur : **Ré-Adaptation et/ou Rappels vaccinaux ?**

Vaccins COVID 19 : questions de recherche

- **Maintien de l'efficacité sur les variants**
- **Efficacité en vie réelle**
- **Corrélat de protection**
- Efficacité sur le portage et la transmission
- Maintien de la protection à moyen et long terme, revaccination
- Vaccination des personnes préalablement infectées
- Immunogénicité et sécurité dans les populations particulières (immunodéprimées, sujets âgés)
- Quel vaccin pour quelle population
- Sécurité à moyen et long terme