

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

JCOVDEN™

VACCIN CONTRE LA COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant])

suspension pour injection intramusculaire
flacon multidose, 5×10^{10} particules virales/0,5 mL
(contient 5 doses de 0,5 mL)
agent d'immunisation active
J07BX03

Janssen Inc.
19 Green Belt Drive
Toronto (Ontario) M3C 1L9
www.janssen.com/canada

Date de l'autorisation initiale :
23 novembre 2021

Date de révision :
16 février 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267263

Marques de commerce utilisées sous licence.

© 2023 Janssen Inc.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

2 CONTRE-INDICATIONS	03/2022
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	04/2021
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	01/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	01/2023

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes.....	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants.....	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	11

8.3	Effets indésirables observés après la mise en marché	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	17
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
10.1	Mode d'action	17
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	19
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		19
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	19
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude.....	19
14.2	Résultats de l'étude	23
15	MICROBIOLOGIE.....	30
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	30
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

JCOVDEN™ (vaccin anti-COVID-19 (Ad26.COVS-S [recombinant])) est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus, afin de prévenir la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) causée par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2).

1.1 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de JCOVDEN n'ont pas encore été établies chez les personnes âgées de moins de 18 ans.

1.2 Personnes âgées

Les études cliniques sur JCOVDEN incluent des personnes âgées de 65 ans et plus dont les données sont prises en compte pour l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

2 CONTRE-INDICATIONS

JCOVDEN est contre-indiqué chez les personnes qui présentent une hypersensibilité à l'ingrédient actif, à tout autre vaccin à base d'adénovirus ou à tout ingrédient de la formulation, y compris à tout ingrédient non médicamenteux ou composant du contenant (voir **6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE**).

JCOVDEN est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de thrombose associée à une thrombopénie, à la suite de la vaccination par JCOVDEN ou par tout autre vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

JCOVDEN est contre-indiqué chez les personnes ayant des antécédents de syndrome de fuite capillaire (SFC).

3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Des cas de thrombose associée à une thrombopénie et parfois accompagnée de saignements, ont été observés très rarement après la vaccination par JCOVDEN (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

JCOVDEN est une suspension pour injection intramusculaire qui doit être administrée par un professionnel de la santé formé à cet effet.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Calendrier vaccinal pour les personnes âgées de 18 ans et plus

Primovaccination

JCOVDEN doit être administré par voie intramusculaire en une seule dose de 0,5 mL chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Il n'existe aucune donnée disponible sur l'utilisation de JCOVDEN pour compléter une série de primovaccination débutée avec un autre vaccin contre la COVID-19.

Dose de rappel

Une dose de rappel de 0,5 mL de JCOVDEN peut être administrée par voie intramusculaire au moins 2 mois après la primovaccination chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Une dose de rappel du vaccin JCOVDEN (0,5 mL) peut être administrée aux personnes de 18 ans et plus comme dose de rappel hétérologue après une primovaccination complète par un vaccin à ARNm contre la COVID-19. L'intervalle de 3 à 6 mois avant l'administration de la dose de rappel hétérologue après une primovaccination par un vaccin à ARNm contre la COVID-19 a été étudié dans le cadre d'essais cliniques.

4.3 Reconstitution

JCOVDEN ne doit pas être reconstitué, mélangé avec d'autres produits médicaux ou dilué.

4.4 Administration

JCOVDEN est une suspension incolore à jaunâtre, limpide à très opalescente. Avant administration, la suspension vaccinale doit être inspectée visuellement pour déceler la présence de particules ou un changement de coloration. Il faut également procéder à une inspection visuelle du flacon avant administration pour déceler la présence de fissures ou autres anomalies telles que des signes d'altération. Si l'une ou l'autre de ces observations est faite, le vaccin ne doit pas être administré.

Avant d'administrer une dose de vaccin, mélanger soigneusement le contenu du flacon multidose en le faisant tourner doucement en position verticale pendant 10 secondes. Ne pas secouer. Utiliser une aiguille et une seringue stériles pour prélever une dose unique de 0,5 mL du flacon multidose et administrer par injection intramusculaire uniquement. Le site d'administration privilégié est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Il faut utiliser une aiguille de longueur égale ou supérieure à 1 pouce; les aiguilles de longueur inférieure à 1 pouce pourraient ne pas être suffisamment longues pour pénétrer le tissu musculaire chez certains adultes. Ne pas administrer ce vaccin par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Il n'est pas nécessaire de changer d'aiguille entre le prélèvement du vaccin dans le flacon et son injection à une personne sauf si l'aiguille a été endommagée ou contaminée. Jeter tout vaccin restant dans le flacon multidose après avoir prélevé 5 doses. Après la première perforation du flacon, le flacon ou la seringue remplie peut être gardée à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant une période maximale de 6 heures ou à température ambiante (maximum de 25 °C) pendant une période maximale de 3 heures. Jeter si le vaccin n'est pas utilisé dans ce délai.

5 SURDOSAGE

Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Dans les études de phase I/II où une dose plus élevée (jusqu'à 2 fois) a été administrée, JCOVDEN est demeuré bien toléré; cependant, les personnes vaccinées ont signalé une augmentation de la réactogénicité.

En cas de surdosage soupçonné, il est recommandé de surveiller les fonctions vitales et d'instaurer un traitement symptomatique.

Pour traiter une surdose présumée, contacter le centre antipoison de la région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Pour faciliter la traçabilité des vaccins aux fins de tenue des dossiers de vaccination des patients ainsi que de pharmacovigilance, les professionnels de la santé doivent noter l'heure et la date d'administration, la dose administrée (le cas échéant), le point/site anatomique et la voie d'administration, le nom commercial et le nom générique du vaccin, le numéro de lot du produit et la date de péremption.

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Suspension (5×10^{10} particules virales/0,5 mL), vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) codant pour la protéine de spicule (S) (souche originale) du SRAS-CoV-2 dans une conformation stabilisée Flacon multidose (volume de remplissage total de 3,1 mL, contenant 5 doses de 0,5 mL)	<ul style="list-style-type: none">• 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrine (HBCD)• Acide citrique monohydraté• Éthanol• Acide chlorhydrique• Polysorbate 80• Chlorure de sodium• Hydroxyde de sodium• Citrate trisodique dihydraté• Eau pour préparations injectables

JCOVDEN est une suspension stérile incolore à jaunâtre, limpide à très opalescente pour injection intramusculaire. Le flacon JCOVDEN contient un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) (non répliquatif, recombinant) codant pour la protéine de spicule (S) (souche originale) du SRAS-CoV-2 dans une conformation stabilisée et les ingrédients non médicinaux énumérés au **Tableau 1**. Le produit ne contient aucun agent de conservation.

Le vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) est produit sur la lignée cellulaire PER.C6® TetR et par la technologie de l'ADN recombinant.

JCOVDEN est offert sous forme de suspension dans un flacon à doses multiples, en verre de type I, avec un bouchon en caoutchouc sans latex (chlorobutyle), un sceau en aluminium et un capuchon amovible en plastique bleu. Les flacons sont emballés dans une boîte contenant au total dix (10) flacons multidose de JCOVDEN par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les données cliniques disponibles pour JCOVDEN proviennent de l'étude de phase III intitulée COV3001 ainsi que d'études de phase I et II. Toutefois, des effets indésirables graves et non attendus qui n'ont pas été signalés auparavant peuvent survenir.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, la vaccination avec JCOVDEN pourrait ne pas protéger toutes les personnes vaccinées.

JCOVDEN n'est pas destiné à prévenir les maladies causées par des coronavirus autres que le SRAS-CoV-2. Il n'est pas non plus destiné à traiter la COVID-19.

Hypersensibilité et anaphylaxie

L'anaphylaxie fait partie des effets indésirables rapportés. Comme c'est le cas pour tous les vaccins, le personnel qui administre le vaccin doit être formé; un traitement médical et une supervision appropriés post-immunisation doivent être toujours disponibles immédiatement en cas de réaction anaphylactique rare après l'administration de ce vaccin. Après la vaccination, les personnes doivent être placées sous surveillance pendant au moins 15 minutes; une surveillance de 30 minutes est recommandée lorsqu'il y a une préoccupation particulière quant à une possible réaction au vaccin.

Maladie aiguë

Il faut envisager de reporter la vaccination des personnes présentant une affection fébrile sévère ou une infection aiguë sévère. Les personnes atteintes d'une maladie aiguë modérée ou sévère doivent être vaccinées dès que leur état s'améliore.

Hématologique

Troubles de la coagulation

Thrombose et thrombopénie

Des cas de thrombose associée à une thrombopénie, y compris de syndrome de thrombose avec thrombopénie (STT), et accompagnée parfois de saignements, ont été très rarement observés après la vaccination par JCOVDEN pendant l'utilisation post-autorisation. Cela comprend des cas sévères touchant des endroits inhabituels, tels que des thromboses des sinus veineux cérébraux (TSVC) et des thromboses de la veine splanchnique, ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombopénie. La majorité de ces cas sont survenus dans les trois semaines suivant la vaccination.

Des cas de STT à la suite de l'administration de JCOVDEN ont été signalés chez des personnes d'une vaste tranche d'âge de 18 ans et plus, le taux de déclaration le plus élevé (environ 1 cas pour 100 000 doses administrées) ayant été rapporté chez les femmes âgées de 30 à 49 ans; dans l'ensemble, environ 15 % des cas de STT ont été mortels. L'évolution clinique de ces événements montre des caractéristiques de thrombopénie auto-immune induite

par l'héparine (TIH). Les données probantes actuellement disponibles appuient une relation causale entre les cas de STT et JCOVDEN.

Les personnes qui ont déjà présenté un STT à la suite de l'administration d'un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus ne doivent pas recevoir JCOVDEN (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

Thrombopénie immunitaire

Des cas de thrombopénie immunitaire avec de très faibles taux de plaquettes (< 20 000 par μL) ont été signalés très rarement après la vaccination par JCOVDEN, habituellement dans les quatre semaines ayant suivi la vaccination par JCOVDEN. Parmi ces cas, certains présentaient des saignements et certains ont eu une issue fatale. Certains de ces cas sont survenus chez des personnes ayant des antécédents de thrombopénie immunitaire (TPI). Avant de procéder à la vaccination chez une personne ayant des antécédents de TPI, il faut envisager les risques d'apparition d'une faible numération plaquettaire; la surveillance de la numération plaquettaire est recommandée après la vaccination.

Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux signes et aux symptômes de thrombose, de thromboembolie et/ou de thrombopénie. Il faut aviser les personnes vaccinées d'obtenir immédiatement des soins médicaux si elles présentent après la vaccination les symptômes suivants : essoufflement, douleur thoracique, douleur aux jambes ou jambes enflées, ou douleur abdominale croissante. De plus, toute personne avec des symptômes neurologiques après la vaccination, notamment la survenue soudaine de céphalées sévères, de céphalées qui persistent ou qui s'aggravent, d'une vision trouble, d'un état confusionnel ou de crises convulsives, ou qui présente après quelques jours des saignements spontanés, des ecchymoses cutanées ou pétéchies inhabituelles à distance de l'endroit où le vaccin a été administré, doit obtenir des soins médicaux sans tarder.

Étant donné que la prise en charge médicale de la thrombose, de la thromboembolie et/ou de la thrombopénie après la vaccination peut être différente de la prise en charge médicale d'autres thromboses, si les patients présentent une thrombose, une thromboembolie et/ou une thrombopénie, les professionnels de la santé doivent se référer aux lignes directrices en vigueur et consulter des spécialistes en hématologie pour diagnostiquer et traiter cet événement survenu après la vaccination.

Les personnes ayant reçu un diagnostic de thrombopénie après la vaccination par JCOVDEN doivent être évaluées afin de déceler tout signe de thrombose, ainsi que les personnes qui présentent une thrombose après la vaccination afin de déceler tout signe de thrombopénie.

Thromboembolie veineuse

Des cas de thromboembolie veineuse (TEV) ont été observés rarement après la vaccination par JCOVDEN. La possibilité d'un risque accru de TEV doit être envisagée avec l'utilisation de vaccins chez les personnes présentant un risque accru préexistant de thromboembolie. Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de la TEV.

Risque de saignement avec administration intramusculaire

Comme pour d'autres injections intramusculaires, JCOVDEN doit être administré avec prudence chez les personnes atteintes de troubles hémorragiques, comme l'hémophilie, ou celles qui reçoivent un traitement anticoagulant, pour éviter le risque d'hématome après l'injection et lorsque le bienfait potentiel de l'administration l'emporte clairement sur le risque.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été signalés très rarement au cours des premiers jours suivant la vaccination par JCOVDEN pendant l'utilisation post-autorisation. Dans certains cas signalés, les personnes avaient des antécédents de SFC. Certains cas ont eu une issue fatale. Le SFC est une maladie très rare caractérisée par des épisodes aigus d'œdème des membres, d'hypotension, d'hémoconcentration et d'hypoalbuminémie. Les patients qui présentent un épisode aigu de SFC après avoir reçu le vaccin doivent recevoir immédiatement des soins médicaux. Des soins de soutien intensifs s'imposent généralement. Les personnes ayant des antécédents connus de SFC ne doivent pas être vaccinées avec ce vaccin.

Immunitaire

Des adultes atteints d'une infection stable ou bien contrôlée par le VIH et des adultes recevant un traitement immunosuppresseur chronique à faible dose (moins de 20 mg de prednisonne ou équivalent) ont été inclus dans les études cliniques de phase III de JCOVDEN.

Les personnes immunodéprimées, y compris celles qui reçoivent un traitement immunosuppresseur à forte dose pourraient présenter une réponse immunitaire réduite à JCOVDEN.

Neurologique

Événements neurologiques

De très rares cas de maladies démyélinisantes telles que le syndrome de Guillain-Barré (SGB) ou la myélite transverse (MT), ont été signalés à la suite de la vaccination par JCOVDEN lors de l'utilisation post-autorisation. Les professionnels de la santé doivent être à l'affût des signes et symptômes du SGB ou de la MT pour assurer un diagnostic exact afin d'instaurer des soins et un traitement de soutien adéquats et d'exclure toute autre cause.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, y compris des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress pourraient survenir avec la vaccination en raison d'une réaction psychogène à l'injection à l'aide d'une aiguille. Il est important que des précautions soient prises pour éviter des blessures en cas d'évanouissement.

Santé reproductive

Aucune donnée n'est disponible sur la fertilité chez l'humain après administration de JCOVDEN.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il existe peu de données sur l'utilisation de JCOVDEN chez les femmes enceintes. Aucun effet toxique pour la reproduction n'a été observé dans les études portant sur l'utilisation de JCOVDEN chez les animaux (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

L'administration de JCOVDEN pendant la grossesse ne devrait être envisagée que si les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.

Registre d'exposition pendant la grossesse

Il existe un registre d'exposition pendant la grossesse qui surveille l'évolution des grossesses chez les femmes vaccinées avec JCOVDEN durant la grossesse. Les femmes qui reçoivent JCOVDEN pendant leur grossesse sont encouragées à s'inscrire sur le registre en allant sur le site <https://c-viper.pregistry.com>.

7.1.2 Allaitement

On ignore si les composants de JCOVDEN ou les anticorps induits par JCOVDEN sont excrétés dans le lait maternel. Nous ne disposons d'aucune donnée permettant d'évaluer l'incidence de JCOVDEN sur la production de lait ou ses effets sur l'enfant allaité.

Les bienfaits de l'allaitement sur le plan du développement et de la santé du nourrisson doivent être pris en considération, de même que la nécessité clinique de vacciner la mère contre la COVID-19.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de JCOVDEN chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques sur JCOVDEN incluent des personnes âgées de 65 ans et plus dont les données ont été prises en compte lors de l'évaluation globale de l'innocuité et de l'efficacité (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES** et **14 ESSAIS CLINIQUES**).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité ci-dessous s'appuie sur l'analyse groupée primaire des données provenant de la phase à double insu de 5 études randomisées, à double insu et contrôlées par placebo (COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 et COV3009), menées en Amérique du Nord, en Amérique du Sud, en Europe, au Japon et en Afrique du Sud. Au moment de l'analyse groupée primaire, un total de 76 347 participants de 18 ans et plus avaient été randomisés et avaient reçu au moins une primovaccination à dose unique avec JCOVDEN (n = 38 538), ou un placebo (n = 37 809). Dans l'ensemble, les pourcentages de participants étaient équilibrés entre le groupe JCOVDEN et le groupe placebo. Dans le groupe JCOVDEN, 13 259 (34,4 %) participants étaient âgés de 60 ans et plus. Au moment de l'analyse groupée primaire, la durée

médiane du suivi des participants ayant reçu JCOVDEN était d'environ 4 mois (111 jours) après la primovaccination. Un suivi de l'innocuité plus long d'une durée de 6 mois ou plus est disponible pour 6 136 adultes ayant reçu JCOVDEN.

Les effets indésirables (EI) sollicités jusqu'au jour 7 après la vaccination et les effets indésirables non sollicités jusqu'au jour 28 après la vaccination ont été mesurés dans un sous-groupe sur l'innocuité, dénombrant 14 064 participants des États-Unis, du Brésil et d'Afrique du Sud. Dans ce sous-groupe sur l'innocuité, 7 310 participants ont reçu JCOVDEN et 6 754 le placebo.

Dans l'analyse groupée primaire, l'EI local sollicité le plus fréquemment signalé était la douleur au site d'injection (54,3 %). Les EI systémiques sollicités le plus fréquemment signalés étaient les suivants : fatigue (44,0 %), céphalée (43,0 %), myalgie (38,1 %) et nausée (16,9 %). Des cas de pyrexie (définie comme une température corporelle supérieure ou égale à 38,0° C) ont été observés chez 7,2 % des participants (voir **Tableau 2** et **Tableau 3**). Les EI sollicités étaient généralement plus fréquents chez les plus jeunes que dans les groupes d'âge plus avancé. La plupart des EI étaient de sévérité légère à modérée. Au cours des études, la plupart des EI survenaient dans les 2 jours suivant la vaccination et étaient de courte durée (2 à 3 jours).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur d'autres vaccins. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation en contexte réel.

Primovaccination

Effets indésirables sollicités

Les EI sollicités ont été recueillis à partir du jour 1 jusqu'au jour 7 et étaient signalés par les participants dans le sous-ensemble sur l'innocuité par l'intermédiaire d'un journal électronique. Les fréquences des EI locaux sollicités (**Tableau 2**) et des EI systémiques (**Tableau 3**) signalés chez des adultes et présentées par groupe d'âge (18 à 59 ans et 60 ans et plus) dans l'analyse groupée primaire sont indiquées ci-dessous. Il n'y a eu aucun EI de grade 4.

Tableau 2 : Effets indésirables locaux sollicités signalés durant les 7 jours qui ont suivi la vaccination, sous-ensemble sur l'innocuité – Analyse groupée primaire

Effet indésirable	Participants âgés de 18 à 59 ans		Participants âgés de 60 ans et plus	
	JCOVDEN n = 4 450 ^a n (%)	Placebo n = 4 058 ^a n (%)	JCOVDEN n = 2 860 ^a n (%)	Placebo n = 2 696 ^a n (%)
Douleur au site d'injection				
Tous grades confondus	2 878 (64,7 %)	780 (19,2 %)	1 092 (38,2 %)	401 (14,9 %)
Grade 3 ^b	16 (0,4 %)	2 (< 0,1 %)	3 (0,1 %)	6 (0,2 %)
Érythème au site d'injection				
Tous grades confondus (≥ 25 mm)	401 (9,0 %)	187 (4,6 %)	122 (4,3 %)	89 (3,3 %)
Grade 3 ^c	7 (0,2 %)	4 (0,1 %)	2 (0,1 %)	2 (0,1 %)
Gonflement au site d'injection				
Tous grades confondus (≥ 25 mm)	298 (6,7 %)	68 (1,7 %)	82 (2,9 %)	36 (1,3 %)
Grade 3 ^c	5 (0,1 %)	2 (< 0,1 %)	3 (0,1 %)	0

Remarque : Les participants sont comptés seulement une fois au cours d'une période pour un événement donné, même s'ils ont présenté plusieurs fois l'événement au cours de cette période. L'analyse groupée primaire incluait les données de la phase à double insu contrôlée par placebo des études COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 et COV3009.

^a n = ensemble d'analyse : sous-ensemble sur l'innocuité

^b Douleur au site d'injection de grade 3 : défini comme des symptômes invalidants; incapacité à travailler, à aller à l'école ou à effectuer des activités de la vie quotidienne; recours à des analgésiques narcotiques.

^c Gonflement ou érythème au site d'injection de grade 3 : défini comme > 100 mm.

Tableau 3 : Effets indésirables systémiques sollicités et recours à des antipyrétiques ou à des analgésiques signalés durant les 7 jours qui ont suivi la vaccination, sous-ensemble sur l'innocuité – Analyse groupée primaire

Effet indésirable	Participants âgés de 18 à 59 ans		Participants âgés de 60 ans et plus	
	JCOVDEN n = 4 450 ^a n (%)	Placebo n = 4 058 ^a n (%)	JCOVDEN n = 2 860 ^a n (%)	Placebo n = 2 696 ^a n (%)
Fatigue				
Tous grades confondus	2 298 (51,6 %)	1 062 (26,2 %)	920 (32,2 %)	581 (21,6 %)
Grade 3 ^b	74 (1,7 %)	10 (0,2 %)	13 (0,5 %)	8 (0,3 %)
Céphalée				
Tous grades confondus	2 241 (50,4 %)	1 107 (27,3 %)	905 (31,6 %)	592 (22,0 %)
Grade 3 ^c	69 (1,6 %)	9 (0,2 %)	12 (0,4 %)	6 (0,2 %)
Myalgie				
Tous grades confondus	2 045 (46,0 %)	623 (15,4 %)	737 (25,8 %)	361 (13,4 %)
Grade 3 ^b	72 (1,6 %)	5 (0,1 %)	8 (0,3 %)	9 (0,3 %)
Grade 4 ^d	1 (< 0,1 %)	0	0	0
Nausée				
Tous grades confondus	871 (19,6 %)	408 (10,1 %)	367 (12,8 %)	285 (10,6 %)
Grade 3 ^b	22 (0,5 %)	6 (0,1 %)	6 (0,2 %)	9 (0,3 %)
Fièvre^e				
Tous grades confondus	454 (10,2 %)	18 (0,4 %)	70 (2,4 %)	8 (0,3 %)
Grade 3	33 (0,7 %)	0	2 (0,1 %)	0
Recours à des antipyrétiques ou à des analgésiques	1 217 (27,3 %)	278 (6,9 %)	296 (10,3 %)	121 (4,5 %)

Remarque : Les participants sont comptés seulement une fois au cours d'une période pour un événement donné, même s'ils ont présenté plusieurs fois l'événement au cours de cette période. L'analyse groupée primaire incluait les données de la phase à double insu contrôlée par placebo des études COV1001, COV1002, COV2001, COV3001 et COV3009.

^a n = ensemble d'analyse : sous-ensemble sur l'innocuité

^b Fatigue, myalgie, nausée de grade 3 : défini comme des symptômes invalidants; nécessite un repos au lit et/ou entraîne une absence au travail ou à l'école, ou l'annulation d'activités sociales; recours à des analgésiques narcotiques.

^c Céphalée de grade 3 : défini comme des symptômes invalidants; nécessite un repos au lit et/ou entraîne une absence au travail ou à l'école, ou l'annulation d'activités sociales; recours à des analgésiques narcotiques.

^d Myalgie de grade 4 : défini comme une hospitalisation; incapacité à effectuer les fonctions basiques pour prendre soin de soi.

^e Fièvre de tous grades : définis comme une température corporelle ≥ 38 °C/100,4 °F. Fièvre de grade 3 : défini comme une fièvre comprise entre 39,0 et 40,0 °C (entre 102,1 et 104,0 °F).

Événements indésirables non sollicités

Les participants du sous-groupe sur l'innocuité de l'analyse groupée primaire (n= 14 064) ont été surveillés pour déceler la survenue d'effets indésirables (EI) non sollicités pendant les 28 jours qui suivaient la vaccination par JCOVDEN. La proportion de participants qui ont signalé un ou plusieurs EI non sollicités était de 17,8 % dans le groupe JCOVDEN et de 13,7 % dans le groupe placebo.

La sévérité de la plupart de ces EI était de grade 1 ou 2; 1,0 % des participants ayant été vaccinés par JCOVDEN et 0,7 % des participants du groupe placebo ont signalé un effet indésirable non sollicité de grade 3. Les EI non sollicités les plus fréquents survenant dans les 28 jours suivant la vaccination étaient principalement des événements de réactogénicité, dont certains se chevauchaient avec les EI sollicités. Des frissons ont été signalés chez 1,6 % des participants ayant reçu le vaccin et chez 0,5 % des participants ayant reçu le placebo.

Effets indésirables graves

Dans l'analyse groupée primaire, avec un suivi médian d'environ 4 mois après la primovaccination, 0,9 % (n = 355) des personnes ayant reçu JCOVDEN et 1,3 % (n = 501) des personnes ayant reçu le placebo ont signalé des EI graves. Lorsqu'on excluait les EI graves liés à la COVID-19, 0,9 % (n = 337) des participants du groupe JCOVDEN et 1,0 % (n = 375) des participants du groupe placebo ont signalé des effets indésirables graves.

Vingt-deux effets indésirables graves ont été considérés comme probablement liés à JCOVDEN. La plupart des EI graves liés à JCOVDEN ont été signalés dans les 28 jours qui suivaient la première vaccination. Les EI graves liés à JCOVDEN le plus fréquemment signalés étaient la paralysie de Bell et la péricardite. Les autres EI graves comprenaient le syndrome douloureux régional complexe, l'accident vasculaire cérébral, la parésie faciale, le syndrome de Guillain-Barré et l'accident ischémique cérébral.

Parmi les 22 effets indésirables graves signalés avec JCOVDEN, 19 ont été rapportés comme résolus ou en cours de résolution et 3 ont été rapportés comme non résolus au moment de la collecte des données (18 novembre 2021) des études individuelles comprises dans les analyses groupées.

Aucun décès n'a été considéré comme étant lié à JCOVDEN.

Autres événements indésirables d'intérêt

Des déséquilibres dans les événements indésirables entre le groupe vaccin et le groupe placebo ont été observés pour l'hypersensibilité, les événements thromboemboliques, les acouphènes, le vertige et les crises convulsives. L'évaluation de la causalité est compliquée par la présence d'affections médicales sous-jacentes, qui pourraient avoir prédisposé ces participants à de tels événements.

Des effets indésirables d'hypersensibilité ont été signalés chez 0,4 % des participants ayant reçu le vaccin et chez 0,3 % des participants ayant reçu le placebo. Les événements d'hypersensibilité dans le groupe vaccin comprenaient des cas d'éruption cutanée et d'urticaire probablement liés à la vaccination. D'autres événements d'hypersensibilité considérés comme liés à la vaccination comprenaient deux cas de gonflement du visage et un effet indésirable grave d'hypersensibilité de type IV. De plus, des réactions allergiques graves, y compris un cas d'anaphylaxie dans le cadre d'une étude ouverte en cours en Afrique du Sud (COV3012), ont été signalées après l'administration de JCOVDEN dans le cadre d'études cliniques.

Des événements indésirables thromboemboliques sont survenus chez 15 participants ayant reçu le vaccin et chez 10 participants ayant reçu le placebo. Les événements thromboemboliques où le vaccin ne pouvait pas être exclu comme facteur contributif à l'événement comprennent : 1 cas de thrombose du sinus transverse; 2 cas de thrombose veineuse profonde; 1 cas d'embolie pulmonaire; et 1 cas d'hémiplégie.

Les épisodes d'acouphènes étaient plus fréquents dans le groupe recevant JCOVDEN que dans le groupe recevant le placebo (6 cas vs 0 cas), avec 3 cas survenant dans les 3 jours qui suivaient la vaccination. Le vertige était également plus fréquent dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo (13 cas vs 7 cas); 5 participants du groupe vaccin du sous-groupe sur l'innocuité ont présenté un vertige au cours des 28 premiers jours suivant la vaccination. Des crises convulsives sont survenues chez 4 participants ayant reçu le vaccin et chez un sujet ayant reçu le placebo.

Les événements indésirables peu fréquents suivants ont également été notés : malaise, asthénie, faiblesse musculaire, douleur dans les extrémités.

Pour ces événements indésirables, une relation causale avec JCOVDEN ne peut être établie.

Aucun déséquilibre dans les événements indésirables n'a été observé pour le syndrome de Guillain-Barré ou la paralysie faciale (paralysie de Bell).

Dose de rappel

Dose de rappel homologue

Dose de rappel après une primovaccination avec JCOVDEN

Une étude en cours de phase III randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (étude COV3009) a évalué l'innocuité d'une dose de rappel avec JCOVDEN administrée environ 2 mois après la primovaccination. Dans l'ensemble intégral de l'analyse, parmi les 15 708 adultes âgés de 18 ans et plus qui ont reçu 1 dose de JCOVDEN, un total de 8 646 personnes ont reçu une deuxième dose pendant la phase à double insu. Dans un sous-groupe d'évaluation de la réactogénicité, parmi les 3 016 personnes qui ont reçu 1 dose de JCOVDEN, 1 559 personnes ont reçu une deuxième dose pendant la phase à double insu. L'âge médian des personnes était de 53,0 ans (intervalle : 18 à 99 ans). À la date limite de collecte des données (25 juin 2021), la durée médiane de suivi après la dose de rappel avec JCOVDEN était de 38 jours. À la date limite de collecte des données (23 août 2021), la durée médiane de suivi après la dose de rappel homologue avec JCOVDEN était de 166 jours.

Une étude de phase II randomisée et à double insu (COV2008) visant également à évaluer l'innocuité d'une dose de rappel avec JCOVDEN a été menée chez des personnes de 18 ans et plus. Dans le groupe 1 de l'étude, on évaluait une dose de rappel homologue de JCOVDEN administrée au moins 6 mois après la primovaccination (n = 330). L'âge médian des personnes était de 57 ans. À la date limite de collecte des données (15 décembre 2021), la durée médiane de suivi après la dose de rappel homologue avec JCOVDEN était de 104 jours.

Dans l'ensemble, le profil d'effet indésirable sollicité pour la dose de rappel homologue était semblable à celui après la première dose. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été constaté.

Dose de rappel hétérologue

Dose de rappel après une primovaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19

Au total, dans trois études cliniques (y compris deux études indépendantes) menées au Royaume-Uni et aux États-Unis, environ 500 personnes ont reçu une primovaccination avec deux doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 et une seule dose de rappel avec JCOVDEN au moins trois mois après la primovaccination.

- Dans le groupe 2 de l'étude COV2008 (voir la méthodologie de l'étude ci-dessus), on a évalué une dose de rappel hétérologue avec JCOVDEN administrée au moins six mois après la fin de la primovaccination avec deux doses de Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (n = 326). L'âge médian des personnes était de 45 ans. Les événements indésirables ont été évalués pendant les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel. À la date limite de collecte des données (15 décembre 2021), la durée médiane de suivi après la dose de rappel hétérologue avec JCOVDEN était de 78 jours.
- L'innocuité de la dose de rappel hétérologue du vaccin JCOVDEN a été évaluée dans le cadre de l'étude COV-BOOST, une étude indépendante de phase II, multicentrique et randomisée, réalisée à l'initiative de l'investigateur (NCT73765130) au Royaume-Uni. Les participants étaient des adultes de 30 ans et plus ayant reçu deux doses de Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (n = 106), suivies d'une dose de rappel avec JCOVDEN. Au moins 84 jours s'étaient écoulés entre la deuxième dose et la dose de rappel. Les événements indésirables ont été évalués pendant les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel.
- L'innocuité d'une dose de rappel hétérologue du vaccin JCOVDEN a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique indépendante de phase I/II et ouverte (NCT04889209) menée aux États-Unis. Dans cette étude, des adultes qui avaient terminé une primovaccination avec deux doses du vaccin contre la COVID-19 de Moderna (n = 49) ou de Pfizer-BioNTech (n = 50) au moins 12 semaines avant l'admission et qui n'avaient signalé aucun antécédent d'infection par le SRAS-CoV-2 ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir une dose de rappel avec JCOVDEN. Les événements indésirables ont été évalués pendant les 28 jours suivant l'administration de la dose de rappel.

Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été constaté dans ces études. Toutefois, une tendance à l'augmentation de la fréquence et de la sévérité des événements indésirables sollicités locaux et systémiques après l'administration de la dose de rappel hétérologue a été observée en comparaison avec la dose de rappel homologue du vaccin JCOVDEN.

8.3 Effets indésirables observés après la mise en marché

En plus des effets indésirables énumérés ci-dessus, les effets indésirables suivants ont été signalés après la mise en marché. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie, thrombopénie

Affections cardiaques : myocardite, péricardite

Affections de l'oreille, du nez et de la gorge : acouphène

Affections gastro-intestinales : diarrhée, vomissements

Affections du système nerveux : paresthésie, hypoesthésie, syndrome de Guillain-Barré, étourdissements, myélite transverse, paralysie faciale (y compris paralysie de Bell)

Affections vasculaires :

- Vascularite des petits vaisseaux avec des manifestations cutanées.
- Des cas de thrombose associée à une thrombopénie, y compris de syndrome de thrombose avec thrombopénie (STT), et accompagnée parfois de saignements, ont été observés très rarement après la vaccination par JCOVDEN. Il pourrait s'agir de cas graves concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux et des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombopénie (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- En outre, des cas de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été observés très rarement après la vaccination par JCOVDEN (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- De rares cas de thrombose veineuse et de thromboembolie ont été observés (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude sur les interactions n'a été menée.

Il ne faut pas mélanger JCOVDEN avec un autre vaccin dans la même seringue.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

JCOVDEN est un vaccin monovalent composé d'un vecteur recombinant non-répliquatif d'un adénovirus humain de type 26 qui code pour la protéine de spicule (S) (souche originale) du SRAS-CoV-2 dans une conformation stabilisée. Après administration, la glycoprotéine S du SRAS-CoV-2 est exprimée d'une façon transitoire, stimulant à la fois des anticorps neutralisants et d'autres anticorps fonctionnels anti-S ainsi que des réponses immunitaires cellulaires dirigées contre l'antigène S, ce qui pourrait contribuer à la protection contre la COVID-19.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservation avant utilisation

Le vaccin peut être conservé et/ou transporté congelé à des températures variant entre -25 et -15 °C. La date de péremption pour la conservation entre -25 et -15 °C est imprimée sur le flacon et la boîte après « EXP ». Le vaccin peut aussi être transporté à des températures variant entre 2 et 8 °C pourvu que les conditions de conservation appropriées (température, durée) soient appliquées.

En cas de conservation à l'état congelé entre -25 et -15 °C, une boîte de 10 flacons ou un flacon individuel peuvent être décongelés pendant la nuit entre 2 et 8 °C. À température ambiante (25 °C maximum), il faudra environ 4 heures pour décongeler une boîte de 10 flacons et environ 1 heure pour décongeler un flacon individuel. **NE PAS RECONGELER UNE FOIS DÉCONGELÉ.**

Le vaccin peut aussi être conservé au réfrigérateur entre 2 et 8 °C pour une période unique allant jusqu'à 11 mois, sans dépasser la date de péremption initiale (EXP).

Le flacon doit être conservé dans la boîte d'origine afin de le protéger de la lumière. Cela permet également d'assurer le suivi de la date de péremption selon les différentes conditions de conservation, si cela est nécessaire.

JCOVDEN reste stable pendant une durée totale de 12 heures entre 9 et 25 °C. Il ne s'agit pas d'une condition de conservation ou d'expédition recommandée, mais cela peut guider les décisions d'utilisation en cas de variations temporaires de la température.

Méthode pour déterminer la date de péremption :

- La date de péremption pour la conservation entre -25 et -15 °C est imprimée sur le flacon et la boîte après « EXP ».
- La date de péremption entre 2 et 8 °C après la décongélation est pour une période unique allant jusqu'à 11 mois, sans dépasser la date de péremption initiale (EXP) sur l'étiquetage.
- Lors du transfert du produit dans un réfrigérateur entre 2 et 8 °C, la nouvelle date de péremption doit être inscrite sur la boîte et le vaccin doit être utilisé ou jeté selon la nouvelle date de péremption. La date de péremption initiale doit être rendue illisible.
- Si le vaccin est reçu réfrigéré entre 2 et 8 °C, vérifiez que la date de péremption a été mise à jour par le fournisseur local au moment de la réception. 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 la boîte avant de placer le vaccin dans le réfrigérateur. La date de péremption initiale doit être rendue illisible.

Conservation après la première perforation du flacon de vaccin

Une fois la première dose prélevée, le flacon ou la seringue remplie peut être gardé à une température comprise entre 2 et 8 °C pendant une période maximale de 6 heures ou à température ambiante (maximum de 25 °C) pendant une période maximale de 3 heures, après la première perforation du flacon. La date et l'heure de la mise en rebut doivent être inscrites sur chaque flacon. Jeter si le vaccin n'est pas utilisé dans ce délai.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Tout produit inutilisé et tout déchet doivent être jetés conformément aux exigences locales.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Ad26.COVS-S [recombinant]

Caractéristiques du produit :

JCOVDEN est une suspension stérile incolore à jaunâtre, limpide à très opalescente pour injection intramusculaire. JCOVDEN contient un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) [non-réplicatif, recombinant], codant pour la protéine de spicule (S) (souche originale) du SRAS-CoV-2 dans une conformation stabilisée. Le vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) est produit sur la lignée cellulaire PER. C6® TetR et par la technologie de l'ADN recombinant. JCOVDEN contient des organismes génétiquement modifiés (OGM). JCOVDEN ne contient pas d'agent de conservation.

JCOVDEN est offert sous forme de suspension dans un flacon multidose en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc sans latex (chlorobutyle), un sceau en aluminium et un capuchon en plastique bleu. Chaque flacon contient 5 doses de 5×10^{10} particules virales/dose. Les flacons sont emballés dans une boîte contenant au total dix (10) flacons multidose de JCOVDEN par boîte.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

JCOVDEN utilisé dans les essais cliniques contient un vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus de type 26 (Ad26) codant pour la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2 de la souche originale.

Efficacité d'une primovaccination à dose unique

Une étude multicentrique de phase III, randomisée, à double insu et contrôlée par placebo (COV3001) est en cours aux États-Unis, en Afrique du Sud, au Brésil, au Chili, en Argentine, en Colombie, au Pérou et au Mexique. Cette étude évalue l'efficacité, l'innocuité et l'immunogénicité d'une primovaccination à dose unique par JCOVDEN pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes âgés de 18 ans et plus. La randomisation a été stratifiée en fonction de l'âge (18 à 59 ans, 60 ans et plus) et de l'absence ou de la présence de comorbidités associées à un risque accru de progression vers une forme sévère de COVID-19. L'étude a autorisé l'inclusion de personnes atteintes d'affections médicales préexistantes stables, définies comme une maladie ne nécessitant pas de changement significatif du traitement au cours des 3 mois précédant la vaccination, ainsi que des personnes présentant une infection stable par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les participants qui

avaient déjà reçu un vaccin contre le coronavirus, les femmes enceintes et les participants dont le fonctionnement du système immunitaire était anormal n'étaient pas admissibles. Les participants présentant des allergies connues ou soupçonnées ou des antécédents d'allergies ou de réactions indésirables graves aux vaccins ou à leurs ingrédients étaient aussi exclus.

En tout, 44 325 participants ont été randomisés en groupes parallèles selon un rapport de 1:1 pour recevoir soit une injection intramusculaire de JCOVDEN (à une dose de 5×10^{10} PV) soit un placebo (solution saline). Selon le protocole, les participants seront suivis pendant une période maximale de 24 mois, afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité contre la COVID-19.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité était défini comme la survenue d'une forme modérée à sévère/critique de COVID-19, confirmée par des résultats positifs pour l'ARN viral de SRAS-CoV-2 lors d'un test de réaction en chaîne par polymérase (PCR = *Polymerase Chain Reaction*) effectué par un laboratoire central.

La forme modérée de COVID-19 était définie suivant les critères suivants :

- la survenue ou l'aggravation de l'un des signes ou symptômes suivants: fréquence respiratoire ≥ 20 respirations/minute, saturation anormale en oxygène (SpO₂) mais toujours supérieure à 93 % à l'air ambiant au niveau de la mer, évidence clinique ou radiologique de pneumonie, évidence radiologique de thrombose veineuse profonde (TVP), essoufflement ou difficulté à respirer
- OU l'apparition ou aggravation de deux signes ou symptômes suivants : fièvre ($\geq 38,0$ °C ou $\geq 100,4$ °F), fréquence cardiaque ≥ 90 battements/minute, frissons avec tremblements ou frissons solennels, mal de gorge, toux, malaise, céphalée, douleurs musculaires (myalgie), symptômes gastro-intestinaux, troubles de l'odorat ou du goût nouveaux ou aggravés, pieds ou orteils apparaissant rouges ou ecchymotiques.

La forme sévère/critique de COVID-19 était définie suivant les critères suivants :

- la survenue, à tout moment durant la période d'observation de l'un des signes ou symptômes suivants : signes cliniques au repos évocateurs d'une maladie systémique grave (fréquence respiratoire ≥ 30 respirations/minute, fréquence cardiaque ≥ 125 battements/minute, saturation en oxygène [SpO₂] ≤ 93 % à l'air ambiant au niveau de la mer, ou pression partielle d'oxygène/fraction d'oxygène inspiré [PaO₂/FiO₂] < 300 mm Hg), insuffisance respiratoire (définie comme nécessitant une oxygénothérapie à haut débit, une ventilation non invasive, une ventilation mécanique ou une oxygénation extracorporelle par membrane [ECMO]), évidence de choc (définie comme une tension artérielle systolique < 90 mm Hg, une tension artérielle diastolique < 60 mm Hg ou la nécessité de vasopresseurs), dysfonction rénale, hépatique ou neurologique aiguë significative, admission dans une unité de soins intensifs (USI), décès.

La détermination finale des cas sévères/critiques de COVID-19 a été effectuée par un comité d'arbitrage indépendant.

La population pour l'analyse du paramètre principal d'efficacité comprenait les participants n'ayant pas présenté d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 14 jours après la première dose (coparamètre principal d'efficacité), ainsi que les participants n'ayant pas présenté d'infection antérieure par le SRAS-CoV-2 jusqu'à 28 jours après la première dose (coparamètre principal d'efficacité).

La population de l'analyse principale de l'efficacité comprenait 39 321 participants (19 630 dans le groupe JCOVDEN et 19 691 dans le groupe placebo); De ce nombre, 38 059 étaient séronégatifs au début de l'étude et 1 262 étaient de statut sérologique inconnu. Les

caractéristiques démographiques des participants inscrits dans l'étude sont présentées dans le **Tableau 4**.

**Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques au début de l'étude
Population de l'analyse principale de l'efficacité**

	JCOVDEN (n = 19 630) n (%)	Placebo (n = 19 691) n (%)
Sexe		
Homme	10 924 (55,6)	10 910 (55,4)
Femme	8 702 (44,3)	8 777 (44,6)
Âge (ans)		
Moyen (É.-T)	51,1 (15,04)	51,2 (14,97)
Médian	52,0	53,0
Âge minimal - âge maximal	(18 - 100)	(18 - 94)
Groupe d'âge		
18 à 59 ans	12 830 (65,4)	12 881 (65,4)
60 ans et plus	6 800 (34,6)	6 810 (34,6)
65 ans et plus	3 984 (20,3)	4 018 (20,4)
75 ans et plus	755 (3,8)	693 (3,5)
Race^a		
Blancs	12 200 (62,1)	12 216 (62,0)
Noirs ou Afro-américains	3 374 (17,2)	3 390 (17,2)
Asiatiques	720 (3,7)	663 (3,4)
Amérindiens/Autochtones d'Alaska ^b	1 643 (8,4)	1 628 (8,3)
Autochtones d'Hawaii ou d'une autre île du Pacifique	54 (0,3)	45 (0,2)
Multiple	1 036 (5,3)	1 087 (5,5)
Inconnue	262 (1,3)	272 (1,4)
Non signalée	341 (1,7)	390 (2,0)
Origine ethnique		
Hispanique ou Latino	8 793 (44,8)	8 936 (45,4)
Non-Hispanique, non-Latino	10 344 (52,7)	10 259 (52,1)
Inconnue	173 (0,9)	162 (0,8)
Non signalée	319 (1,6)	333 (1,7)
Région		
Amérique du Nord (États-Unis)	9 185 (46,8)	9 171 (46,6)
Amérique latine	7 967 (40,6)	8 014 (40,7)
Afrique australe (Afrique du Sud)	2 478 (12,6)	2 506 (12,7)
Comorbidités^c		
Oui	7 830 (39,9)	7 867 (40,0)
Non	11 800 (60,1)	11 824 (60,0)

^a Certaines personnes pouvaient être classées dans plus d'une catégorie.

^b Inclut 175 personnes des États-Unis, ce qui représente 1 % de la population recrutée aux États-Unis.

^c Nombre de personnes qui présentaient au début de l'étude une ou plusieurs comorbidités augmentant le risque d'évolution vers une forme sévère/critique de COVID-19 : obésité définie par un IMC ≥ 30 kg/m² (27,5 %), hypertension (10,3 %), diabète de type 2 (7,2 %), infection par le VIH stable/bien contrôlée (2,5 %), affections cardiaques graves (2,4 %), asthme (1,3 %) et chez au plus 1 % des personnes : cancer, maladie cérébrovasculaire, insuffisance rénale chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, état immunodéprimé (système immunitaire affaibli) en raison d'une transplantation hématopoïétique ou d'une greffe d'organe, hépatopathie, affections neurologiques, fibrose pulmonaire, drépanocytose, thalassémie et diabète de type 1, quel que soit l'âge

14.2 Résultats de l'étude

Analyse principale

Au moment de l'analyse principale finale de l'efficacité (en date du 22 janvier 2021), les participants avaient fait l'objet d'un suivi concernant la survenue de la COVID-19 symptomatique pendant une durée médiane de 8 semaines après la vaccination, ce qui correspond à 3 143,7 années-personnes dans le groupe JCOVDEN et 3 146,7 années-personnes dans le groupe placebo.

L'efficacité du vaccin pour les co-critères principaux contre une forme modérée à sévère/critique de COVID-19 chez les participants initialement séronégatifs ou de statut sérologique inconnu était de 66,9 % (IC à 95 % : 59,0; 73,4) au moins 14 jours après la vaccination et de 66,1 % (IC à 95 % : 55,0; 74,8) au moins 28 jours après la vaccination. Les résultats d'efficacité du vaccin contre la COVID-19 modérée à sévère/critique sont présentés dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Analyses de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 modérée à sévère/critique confirmée en laboratoire – avec survenue au moins 14 jours et au moins 28 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale de l'efficacité

Sous-groupe	JCOVDEN n = 19 630		Placebo n = 19 691		Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)
	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	
14 jours après la vaccination					
Tous les participants ^a	116	3 116,57	348	3 096,12	66,9 (59,03; 73,40) ^b
18 à 59 ans	95	2 106,8	260	2 095,0	63,7 (53,9; 71,6) ^c
60 ans et plus	21	1 009,8	88	1 001,2	76,3 (61,6; 86,0) ^c
28 jours après la vaccination					
Tous les participants ^a	66	3 102,00	193	3 070,65	66,1 (55,01; 74,80) ^b
18 à 59 ans	52	2 097,6	152	2 077,0	66,1 (53,3; 75,8) ^c
60 ans et plus	14	1 004,4	41	993,6	66,2 (36,7; 83,0) ^c

^a Coparamètres principaux.

^b L'intervalle de confiance (IC) ajusté utilise le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples et est présenté lorsque les conditions de tests préspecifiées sont remplies.

^c IC non ajusté pour multiplicité.

Avec une survenue au moins 14 jours (28 jours) après la vaccination, il y avait 4 (2) cas de COVID-19 de forme légère, 309 (220) cas de COVID-19 modérée et 74(39) cas de COVID-19 sévère/critique.

Les résultats de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 sévère/critique sont présentés dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Analyses de l'efficacité du vaccin : paramètres d'évaluation secondaires de COVID-19 sévère/critique confirmée en laboratoire – chez les adultes âgés de 18 ans et plus avec survenue au moins 14 jours et au moins 28 jours après la vaccination – Population de l'analyse principale de l'efficacité

Sous-groupe	JCOVDEN n = 19 630		Placebo n = 19 691		Efficacité du vaccin % (IC à 95 %)
	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	
14 jours après la vaccination					
Sévère/critique	14	3 125,05	60	3 122,03	76,7 (54,56; 89,09) ^a
28 jours après la vaccination					
Sévère/critique	5	3 106,15	34	3 082,58	85,4 (54,15; 96,90) ^a

^a L'IC ajusté utilise le contrôle d'erreurs de type I pour tests multiples et est présenté lorsque les exigences pré-spécifiées sont remplies.

On compte 2 hospitalisations liées à la COVID-19 dans le groupe vaccin, contre 29 dans le groupe placebo parmi tous les cas de COVID-19 survenus au moins 14 jours après la vaccination (y compris les cas diagnostiqués par un test PCR positif effectué par un laboratoire local et toujours en attente de confirmation par le laboratoire central). Il n'y a eu aucune hospitalisation liée à la COVID-19 dans le groupe vaccin, contre 16 hospitalisations dans le groupe placebo, parmi tous les cas de COVID-19 survenus au moins 28 jours après la vaccination (y compris les cas diagnostiqués par un test PCR positif effectué par un laboratoire local et toujours en attente de confirmation par le laboratoire central).

Parmi les participants qui étaient négatifs par test PCR pour le SRAS-CoV-2 au début de l'étude, il n'y a eu aucun de décès lié à la COVID-19 chez les participants vaccinés par JCOVDEN, contre 5 décès liés à la COVID-19 chez ceux qui avaient reçu le placebo.

Le séquençage de la souche a été réalisé sur des échantillons disponibles avec une charge virale suffisante provenant de cas de COVID-19 confirmés par le laboratoire central (une séquence par cas). En tout, 71,7 % des cas de l'analyse principale confirmés par le laboratoire central ont été séquencés (États-Unis [73,5 %], Afrique du Sud [66,9 %] et Brésil [69,3 %]). Aux États-Unis, 96,4 % des souches ont été identifiées comme étant le variant de Wuhan-H1 D614G; en Afrique du Sud, 94,5 % des souches ont été identifiées comme étant le variant 20H/501Y.V2 (lignée B.1.351); au Brésil, 69,4 % des souches ont été identifiées comme étant le variant de la lignée P.2 et 30,6 % des souches ont été identifiées comme étant le variant de Wuhan-H1 D614G. En date du 12 février 2021, les variants du SRAS-CoV-2 des lignées B1.1.7 ou P.1 n'ont été trouvés dans aucun des échantillons séquencés. Des analyses exploratoires de sous-groupes de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 modérée à sévère/critique et la COVID-19 sévère/critique ont été effectuées pour le Brésil, l'Afrique du Sud et les États-Unis. Dans le cadre de ces analyses de sous-groupes, tous les cas de COVID-19 (cas positifs confirmés par test PCR et en attente de confirmation par le laboratoire central) accumulés jusqu'à la date limite de l'analyse principale de l'efficacité, soit le 22 janvier 2021, ont été inclus. Le taux de concordance observé jusqu'à la date limite de

collecte des données entre les résultats des tests PCR des laboratoires locaux et du laboratoire central était de 90,3 %. Les résultats sont présentés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Résumé de l'efficacité du vaccin contre la COVID-19 modérée à sévère/critique et la COVID-19 sévère/critique pour les pays où plus de 100 (modérés à sévère/critique ont été signalés)

	Survenue	Gravité	
		Modérée à sévère/critique Estimation ponctuelle (IC à 95 %) ^a	Sévère/critique Estimation ponctuelle (IC à 95 %) ^a
É.-U	au moins 14 jours après la vaccination	74,4 % (65,0; 81,6)	78,0 % (33,1; 94,6)
	au moins 28 jours après la vaccination	72,0 % (58,2; 81,7)	85,9 % (-9,4; 99,7)
Brésil	au moins 14 jours après la vaccination	66,2 % (51,0; 77,1)	81,9 % (17,0; 98,1)
	au moins 28 jours après la vaccination	68,1 % (48,8; 80,7)	87,6 % (7,8; 99,7)
Afrique du Sud	au moins 14 jours après la vaccination	52,0 % (30,3; 67,4)	73,1 % (40,0; 89,4)
	au moins 28 jours après la vaccination	64,0 % (41,2; 78,7)	81,7 % (46,2; 95,4)

^a IC non ajusté pour multiplicité

Mise à jour des analyses

Les mises à jour des analyses de l'efficacité à la fin de la phase à double insu (date butoir : 09 juillet 2021) ont été effectuées avec des cas supplémentaires confirmés de COVID-19 survenus pendant la période de suivi en insu et contrôlée par placebo, avec un suivi médian de 4 mois et après une dose unique de JCOVDEN dans la population de l'analyse de l'efficacité.

Les estimations de l'efficacité du vaccin contre les formes modérées à sévères/critiques de la COVID-19 au moins 14 jours après la vaccination étaient de 56,3 % (IC à 95 % : 51,30 à 60,84) et de 52,9 % (IC à 95 % : 47,06 à 58,08) au moins 28 jours après la vaccination.

Les estimations de l'efficacité du vaccin contre les formes sévères/critiques de la COVID-19 au moins 14 jours après la vaccination étaient de 73,3 % (IC à 95 % : 63,94 à 80,49) et de 74,6 % (IC à 95 % : 64,70 à 82,06) au moins 28 jours après la vaccination.

Efficacité d'une dose de rappel après une primovaccination avec JCOVDEN

Une étude mondiale, randomisée et contrôlée par placebo (étude COV3009) a été menée pour démontrer l'efficacité de 2 doses de JCOVDEN administrées à 56 jours d'intervalle. Un total de 31 300 participants ont été randomisés dans la phase à double insu de l'étude : un total de

15 708 ont reçu JCOVDEN et 15 592 ont reçu le placebo. Au total, 14 492 participants (46,3 %) ont été inclus dans la population d'efficacité per-protocole (7 484 participants ont reçu JCOVDEN et 7 008 participants ont reçu le placebo). L'étude a été menée dans de multiples régions (Amérique du Nord, Amérique Latine, Afrique, Europe et Asie) au moment où de nouvelles lignées de virus étaient en train d'apparaître.

Le Tableau 8 ci-dessous présente l'efficacité du vaccin contre les formes modérées à sévères/critiques et les formes sévères/critiques de la COVID-19.

Tableau 8 : Analyse de l'efficacité du vaccin contre les formes modérées à sévères/critiques et les formes sévères/critiques de la COVID-19 – 14 jours après la dose de rappel

Paramètre d'évaluation	JCOVDEN n = 7 484 ^b		Placebo n = 7 008 ^b		% d'efficacité du vaccin (IC à 95 %) ^a
	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	Cas de COVID-19 (n)	Années-personnes	
Formes modérées à sévères/critiques de la COVID-19	14	1 730,0	52	1 595,0	75,2 (54,6 à 87,3)
Formes sévères/critiques de la COVID-19	0	1 730,7	8	1 598,9	100 (32,6 à 100,0)

^a Les intervalles de confiance ont été ajustés pour prendre en compte le contrôle d'erreurs de type 1 pour tests multiples.

^b Population d'efficacité per protocole.

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination avec JCOVDEN

Dans une étude de phase II randomisée et à double insu menée aux États-Unis (COV2008), on a évalué l'immunogénicité d'une dose de rappel avec JCOVDEN chez des personnes de 18 ans et plus. Dans le groupe 1, on évaluait une dose de rappel homologue avec le vaccin JCOVDEN administrée au moins six mois après la primovaccination (n = 330).

Dans cette étude, l'efficacité d'une dose de rappel avec JCOVDEN était déduite d'après les titres d'anticorps neutralisants (IC₅₀) contre la souche de référence du SRAS-CoV-2, ainsi que les variants Delta (B.1.617.2) et Omicron (B.1.1.529) à l'aide d'un test de détection des anticorps neutralisants (essai de neutralisation) utilisant un pseudovirus exprimant la protéine de spicule (protéine S). Les analyses de l'immunogénicité comprenaient une évaluation des différences de la moyenne géométrique des titres (MGT) de l'IC₅₀ 14 jours après une dose de rappel par comparaison à l'IC₅₀ 28 jours après une primovaccination, ainsi que des différences dans les taux de sujets répondants ou de séropositivité.

Dans le groupe 1, le schéma de rappel homologue avec JCOVDEN a satisfait au critère d'évaluation statistique prédéterminé (c.-à-d. la non-infériorité de la réponse après la dose de rappel par rapport à la réponse après la primovaccination) pour la MGT et pour les différences entre les taux de sujets répondants à la dose de rappel homologue. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le **Tableau 9**. La non-infériorité des titres d'anticorps neutralisants après une dose de rappel fait le lien entre la réponse à la dose de rappel et l'efficacité clinique démontrée après la primovaccination.

Tableau 9 : Titres d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 et taux de sujets répondeurs, groupe 1 de l'étude COV2008; dose de rappel homologue administrée au moins six mois après la primovaccination*

Test de détection des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 (psVNA)	28 jours après la primovaccination	14 jours après la dose de rappel	AMG (IC à 95 %) 14 jours après la dose de rappel vs 28 jours après la primovaccination	Différence des taux de sujets répondeurs 14 jours après la dose de rappel vs 28 jours après la primo-vaccination (IC à 95 %)	Objectif de non-infériorité atteint ^b (O/N)
Souche de référence					
n ^c	312	298	297		
MGT ^d (IC à 95 %)	98 (85; 113)	1 130 (989; 1 291)	8,1 (7,0; 9,4)		O
n ^c	312	298	S.O.	297	
Nombre de patients ayant obtenu une réponse : n ^e (%) (IC à 95 %) ^f	48 (15,4 %) (11,6 %; 19,9 %)	189 (63,4 %) (57,7 %; 68,9 %)	S.O.	47,8 (41; 54,6)	O
Variant Delta					
n ^c	311	298	296		
MGT ^d (IC à 95 %)	< LIQ (< LIQ; < LIQ)	471 (411; 539)	5,6 (4,9; 6,4)		O
n ^c	308	298	S.O.	293	
Nombre de patients ayant obtenu une réponse : n ^e (%) (IC à 95 %) ^f	27 (8,8 %) (5,9 %; 12,5 %)	169 (56,7 %) (50,9 %; 62,4 %)	S.O.	47,1 (40,7; 53,6)	O

Abréviations : AMG = augmentation de la moyenne géométrique; IC = intervalle de confiance; IC₅₀ = concentration sérique nécessaire pour inhiber 50 % du virus; LIQ = limite inférieure de la quantification; LSQ = limite supérieure de la quantification; MGT = moyenne géométrique des titres; NI = non-infériorité; O/N = oui/non; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère ; psVNA (*pseudo type virus/pseudovirion neutralisation assay*) = test de détection des anticorps neutralisants du pseudovirus/virus pseudotypé

* L'analyse comprend tous les participants de l'ensemble de l'immunogénicité prévu au protocole ne présentant pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude en date du 15 décembre 2021.

^a L'AMG et les IC à 95 % bilatéraux ont été calculés par l'exponentiation de la différence moyenne en logarithmes et les IC correspondants étaient basés sur la distribution t de Student. Les valeurs LIQ (IC₅₀) du psVNA pour la souche de référence et le variant Delta sont de 75 et de 65, respectivement. Les résultats inférieurs à la LIQ ont été consignés comme LIQ. Les résultats supérieurs à la LSQ ont été consignés comme LSQ. Les participants dont les résultats aux deux intervalles se situaient dans la plage établie ont été inclus.

^b La non-infériorité a été démontrée lorsque la limite inférieure de l'IC à 95 % bilatéral pour l'AMG était > 0,67 avec une AMG approximativement > 0,80 lors de la comparaison des titres d'anticorps neutralisants 14 jours après la dose de rappel aux titres 28 jours après la primovaccination.

^c n = nombre de participants (18 ans et plus) pour lesquels il ne manquait pas de données au moment correspondant

^d Les MGT et les IC à 95 % bilatéraux ont été calculés par l'exponentiation de la moyenne des logarithmes et les IC correspondants d'après la distribution t de Student. Les valeurs LIQ (IC₅₀) du psVNA pour la souche de référence et le variant Delta sont de 75 et de 65, respectivement. Les résultats inférieurs à la LIQ ont été consignés comme 0,5 × LIQ. Les résultats supérieurs à la LSQ ont été consignés comme LSQ.

^e n = nombre de sujets répondeurs; pour les intervalles avant l'administration de la dose de rappel (jour 29), un patient est jugé sujet répondant si les titres d'anticorps après l'administration de la dose de rappel sont au moins quatre fois plus élevés que les titres d'anticorps avant l'administration de la première dose ou au moins quatre fois plus élevés que la LIQ si les titres d'anticorps avant l'administration de la première dose sont inférieurs à la LIQ. Pour les intervalles après l'administration de la dose de rappel, un participant est jugé sujet répondant si les titres d'anticorps après l'administration de la dose de rappel sont au moins quatre fois plus élevés que les titres

d'anticorps avant l'administration de la dose de rappel ou au moins quatre fois plus élevés que la LIQ si les titres d'anticorps avant l'administration de la dose de rappel sont inférieurs à la LIQ.

f Les intervalles de confiance à 95 % exacts selon la méthode de Clopper-Pearson sont montrés pour les sujets répondants.

Une analyse descriptive des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron BA.1 de SRAS-CoV-2 a été réalisée à l'aide d'un test validé de détection des anticorps neutralisants du pseudovirus. La MGT 14 jours après la dose de rappel de JCOVDEN chez 45 participants à l'étude sélectionnés au hasard sans preuve d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (82 [IC à 95 % : < LIQ [= 66]; 110]) était plus élevée que la MGT avant la dose de rappel (< LIQ [IC à 95 % : < LIQ; < LIQ]).

Immunogénicité d'une dose de rappel après une primovaccination avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19

Dans le groupe 2 de l'étude COV2008 (voir la méthodologie de l'étude ci-dessus), on a évalué l'immunogénicité d'une dose de rappel hétérologue avec le vaccin JCOVDEN administrée au moins six mois après la fin de la primovaccination avec deux doses du vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech (n = 326).

Dans le groupe 2, les titres d'anticorps neutralisants au départ pour les personnes de l'échantillon externe de Pfizer qui ont été utilisés pour comparer les taux de réponse après la primovaccination avec deux doses de Vaccin contre la COVID-19 de Pfizer-BioNTech ne sont pas disponibles. Les taux de séropositivité ont donc été utilisés pour les analyses de la non-infériorité au lieu des taux de sujets répondants. Le schéma de rappel hétérologue avec le vaccin JCOVDEN a satisfait au critère d'évaluation statistique prédéterminé (c.-à-d. la non-infériorité) pour la MGT et pour les différences entre les taux de séropositivité pour la dose de rappel hétérologue. Les résultats de ces analyses sont présentés dans le

Tableau 10.

Tableau 10 : Titres d'anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 et taux de séropositivité, groupe 2 de l'étude COV2008; dose de rappel hétérologue administrée au moins six mois après la primovaccination*

Test de détection des anticorps neutralisants contre le SRAS-CoV-2 (psVNA)	De 14 à 60 jours après la primovaccination par Comirnaty ^a	14 jours après la dose de rappel	RMG (IC à 97,5 %) 14 jours après la dose de rappel vs de 14 à 60 jours après la primovaccination par Comirnaty ^b	Différence en % de la séropositivité 14 jours après la dose de rappel vs de 14 à 60 jours après la primovaccination par Comirnaty (IC à 97,5 %)	Objectif de non-infériorité atteint ^c (O/N)
Souche de référence					
n ^d	309	299	608		
MGT ^e (IC à 95 %)	1 281 (1 086; 1 510)	4 439 (4 027; 4 893)	3,3 (2,7; 4,0) ^b	S.O.	O
n ^d	309	299		608	
Taux de séropositivité ^f n ^g (%) (IC à 95 %) ⁱ	284 (91,9 %) (88,3 %; 94,7 %)	299 (100,0 %) (98,8 %; 100,0 %)	S.O.	8,1 (3,0; 13,2)	O
Variant Delta					
n ^d	309	299	608		
MGT ^e (IC à 95 %)	502 (422; 598)	2 318 (2 049; 2 623)	4,1 (3,3; 5,2) ^b		O
n ^d	309	299		608	
Taux de séropositivité ^f n ^g (%) (IC à 95 %) ^h	259 (83,8 %) (79,2 %; 87,7 %)	298 (99,7%) (98,2%; 100,0%)	S.O.	15,8 (9,8; 21,9)	O

Abréviations : IC = intervalle de confiance; IC₅₀ = concentration sérique nécessaire pour inhiber 50 % du virus; LIQ = limite inférieure de la quantification; LSQ = limite supérieure de la quantification; MGT = moyenne géométrique des titres; NI = non-infériorité; O/N = oui/non; RMG = rapport de la moyenne géométrique; SRAS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère; psVNA (*pseudo type virus/pseudovirion neutralisation assay*) = test de détection d'anticorps neutralisants du pseudovirus/virus pseudotypé

* L'analyse comprend tous les participants de l'ensemble de l'immunogénicité prévu au protocole ne présentant pas d'infection par le SRAS-CoV-2 au début de l'étude en date du 15 décembre 2021.

^a Les titres d'anticorps neutralisants après la primovaccination par Comirnaty ont été mesurés à partir d'un échantillon externe comprenant des personnes qui avaient reçu deux doses de Comirnaty comme primovaccination et dont les échantillons de sang étaient disponibles entre les jours 14 et 60 suivant la primovaccination.

^b Les RMG et les IC à 97,5 % bilatéraux ont été calculés par l'exponentiation de la moyenne en logarithmes et les IC correspondants étaient basés sur la distribution t de Student (échantillons indépendants). Les résultats inférieurs à la LIQ ont été consignés comme LIQ. Les résultats supérieurs à la LSQ ont été consignés comme LSQ.

^c La non-infériorité a été démontrée lorsque la limite inférieure de l'IC à 97,5 % bilatéral pour le RMG était > 0,67 avec une estimation ponctuelle du RMG > 0,80, lors de la comparaison des titres d'anticorps neutralisants 14 jours après la dose de rappel aux titres de 14 à 60 jours après la primovaccination avec Comirnaty.

^d n = nombre de participants (18 ans et plus) pour lesquels il ne manquait pas de données au moment correspondant

- ^e Les MGT et les IC à 95 % bilatéraux ont été calculés par l'exponentiation de la moyenne en logarithmes et les IC correspondants d'après la distribution t de Student. La valeur de la LIQ du TNPvp (IC₅₀) pour la souche de référence et le variant Delta étaient respectivement de 75 et de 65. Les résultats inférieurs à la LIQ ont été consignés comme 0,5 × LIQ. Les résultats supérieurs à la LSQ ont été consignés comme la LSQ.
- ^f Les taux de séropositivité ont été utilisés pour les analyses de la non-infériorité au lieu des taux de sujets répondants.
- ^g n = nombre de participants ayant un échantillon positif, ce qui correspond à une réponse quantifiable (> LIQ)
- ^h Les intervalles de confiance à 95 % exacts selon la méthode de Clopper-Pearson sont montrés pour le pourcentage de séropositivité.

Une analyse descriptive des titres d'anticorps neutralisants contre le variant Omicron de SRAS-CoV-2 a été réalisée à l'aide d'un test validé de détection des anticorps neutralisants du pseudovirus. La MGT 14 jours après la dose de rappel de JCOVDEN chez 45 participants à l'étude sélectionnés au hasard sans preuve d'une infection antérieure par le SRAS-CoV-2 (526 [IC à 95 % : 357; 776]) était plus élevée que la MGT avant la dose de rappel (< LIQ [= 66] [IC à 95 % : < LIQ; < LIQ]).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Dans le cadre d'une étude de toxicité à doses répétées, des lapins Blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu JCOVDEN par injection intramusculaire à une dose de 1×10^{11} PV/dose (dans 1 mL), toutes les deux semaines, pour un total de 3 doses. L'administration du vaccin a entraîné une inflammation au site d'injection, ainsi que l'augmentation de la cellularité du centre germinatif des ganglions lymphatiques drainants et de la rate (en corrélation avec l'élargissement des ganglions lymphatiques drainants et l'augmentation du poids de la rate), l'augmentation transitoire de la température corporelle, l'augmentation du nombre de globules blancs et les changements de la chimie clinique indiquant une réponse de phase aiguë. Un rétablissement complet ou partiel de tous les paramètres a été observé après une période de rétablissement de 3 semaines. Ces changements concordent avec la réponse de stimulation immunitaire attendue après l'administration intramusculaire d'un vaccin et ne sont pas jugés indésirables.

Cancérogénicité : Le potentiel cancérogène de JCOVDEN n'a pas été évalué. On ne s'attend pas à ce que les composants du vaccin présentent un potentiel cancérogène.

Génotoxicité : Le potentiel génotoxique de JCOVDEN n'a pas été évalué. On ne s'attend pas à ce que les composants du vaccin présentent un potentiel génotoxique.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : La toxicité sur la reproduction, la fertilité et le développement ont été évalués au cours d'une étude combinée sur le développement embryofœtal, pré- et postnatal chez le lapin. Dans cette étude, une première vaccination avec JCOVDEN a été administrée par voie intramusculaire à des lapines 7 jours avant l'accouplement à une dose (1×10^{11} PV/dose dans 1 mL) deux fois supérieure à la dose recommandée chez l'humain sur une base absolue, suivie par l'administration de deux autres vaccinations à la même dose pendant la période de gestation (c.-à-d. une vaccination au jour 6 et une au jour 20 de la gestation). JCOVDEN n'a eu aucun effet néfaste sur la capacité reproductive, la fertilité, les examens ovariens et utérins ou la parturition. Cependant, une

femelle est décédée de cause inconnue au jour 23 de la gestation. Par ailleurs, la vaccination n'a eu aucun effet néfaste sur le poids des fœtus, les évaluations externes, viscérales et squelettiques, ni sur le développement postnatal de la progéniture.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

JCOVDEN™

Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.COV2-S [recombinant])

Lisez ce qui suit attentivement avant de recevoir **JCOVDEN**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce vaccin. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **JCOVDEN**.

Pourquoi JCOVDEN est-il utilisé?

JCOVDEN est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19, une maladie causée par le virus SRAS-CoV-2. JCOVDEN peut être administré pour protéger les personnes âgées de 18 ans et plus.

Comment JCOVDEN agit-il?

JCOVDEN utilise un vecteur adénovirus humain de type 26 (Ad26.COV2-S) recombinant et incapable de se répliquer (non-réplicatif) pour stimuler les défenses naturelles du corps (système immunitaire). Le corps va alors produire ses propres anticorps pour se protéger du virus.

Le vaccin est administré en une seule dose par injection avec une aiguille, habituellement dans la partie supérieure du bras.

Ce vaccin ne peut pas vous donner la COVID-19.

Comme c'est le cas pour tous les vaccins, JCOVDEN peut ne pas protéger complètement toutes les personnes qui le recevront. Même après avoir reçu ce vaccin, vous devez continuer à suivre les recommandations émises par les responsables de la santé publique de votre région pour prévenir la propagation de la COVID-19.

Quels sont les ingrédients dans JCOVDEN?

Ingrédients médicinaux : 5×10^{10} particules virales (PV) d'Ad26.COV2-S par dose de vaccin, codant pour la protéine de spicule (S) du SRAS-CoV-2.

JCOVDEN est produit par la technologie de l'ADN recombinant.

Ingrédients non médicinaux :

- 2-hydroxypropyl- β -cyclodextrine
- acide citrique monohydraté
- éthanol
- acide chlorhydrique
- polysorbate 80
- chlorure de sodium
- hydroxyde de sodium
- citrate trisodique dihydraté
- eau pour préparations injectables

JCOVDEN est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Suspension incolore à jaunâtre, limpide à très opalescente offerte dans un flacon multidose de 5 doses de 0,5 mL.

JCOVDEN ne doit pas vous être administré si :

- vous avez eu par le passé une réaction allergique sévère à une des substances actives ou à tout autre ingrédient de JCOVDEN;
- vous avez déjà eu une réaction allergique sévère après l'administration d'une dose de tout autre vaccin à base d'adénovirus;
- vous avez déjà reçu un diagnostic de syndrome de fuite capillaire, une condition grave très rare provoquant la fuite du liquide (plasma) des petits vaisseaux sanguins dans les tissus corporels (voir **Quels effets secondaires peuvent être associés à JCOVDEN?**);
- vous présentez actuellement des symptômes qui pourraient être dus à la COVID-19. Discutez de vos symptômes et de la possibilité de passer un test de dépistage de la COVID-19 avec votre professionnel de la santé. Votre professionnel de la santé vous dira quand vous serez en mesure de recevoir le vaccin.
- vous avez déjà présenté un caillot sanguin en même temps qu'un taux faible de plaquettes dans le sang (syndrome de thrombose avec thrombopénie [STT]), après avoir reçu JCOVDEN ou tout autre vaccin anti-COVID-19 à vecteur adénovirus (voir **Quels effets secondaires peuvent être associés à JCOVDEN?**).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir JCOVDEN, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du vaccin.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu une réaction allergique sévère après tout type de vaccin;
- si vous avez des antécédents de thrombose des sinus veineux dans le cerveau avec un taux faible de plaquettes (thrombopénie), des antécédents de STT, des antécédents de thrombopénie induite par l'héparine (TIH) ou des antécédents de taux très faibles de plaquettes (thrombopénie immunitaire);
- si on vous a dit que vous êtes à risque de présenter des caillots sanguins;
- si vous avez déjà eu un épisode de syndrome de fuite capillaire;
- si votre système immunitaire est affaibli en raison d'un problème médical ou si vous prenez actuellement un médicament qui affecte votre système immunitaire;
- si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou prévoyez le devenir;
- si vous allaitez ou prévoyez allaiter;
- si vous avez un problème de saignement, avez facilement des ecchymoses (bleus) ou si vous prenez un médicament pour éclaircir le sang (anticoagulants);
- si vous avez une forte fièvre ou êtes atteint d'une infection sévère;
- si vous souffrez d'une maladie grave;
- si vous vous êtes déjà évanoui après une injection administrée à l'aide d'une aiguille.

Ne conduisez pas de véhicule et n'utilisez pas de machine si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination.

Si l'une des conditions ci-dessus s'applique à vous (ou si vous n'en êtes pas certain), consultez votre médecin, pharmacien ou infirmier avant de recevoir JCOVDEN.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Il n'existe aucune information sur l'utilisation de JCOVDEN avec d'autres vaccins. Informez votre professionnel de la santé si vous avez récemment reçu ou si vous pourriez recevoir un autre vaccin.

Comment recevoir JCOVDEN :

- Le médecin, pharmacien ou infirmier injectera le vaccin dans un muscle (injection intramusculaire), habituellement dans le haut du bras.
- Pendant et après l'injection du vaccin, le médecin, pharmacien ou infirmier vous surveillera pendant au moins 15 minutes afin de déceler tout signe d'une réaction allergique.

Dose habituelle :

Une primovaccination à dose unique (0,5 mL) de JCOVDEN doit être administrée chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Une dose de rappel de JCOVDEN peut être donnée au moins 2 mois après la primovaccination chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

JCOVDEN peut être administré sous forme de dose de rappel unique aux personnes admissibles qui ont reçu une primovaccination complète avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19.

Surdosage :

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de JCOVDEN, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels effets secondaires peuvent être associés à JCOVDEN?

Comme tous les vaccins, JCOVDEN peut causer des effets secondaires. Dans les études cliniques, la plupart des effets secondaires survenus au cours des 2 jours suivant l'injection du vaccin étaient d'intensité légère à modérée et ont disparu en 1 à 2 jours.

Si vous présentez une réaction allergique sévère, appelez le 911 ou allez à l'hôpital le plus proche.

Les effets secondaires suivants peuvent survenir avec ce vaccin :

Très fréquent (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)

- mal de tête
- nausée
- courbatures
- douleur au site d'injection
- sensation de grande fatigue

Fréquent (pouvant toucher 1 personne sur 10)

- fièvre
- rougeur au site d'injection
- gonflement au site d'injection
- frissons
- douleur dans les articulations

Peu fréquent (pouvant toucher 1 personne sur 100)

- éruption cutanée
- faiblesse musculaire
- douleur dans les bras ou les jambes
- sensation de faiblesse
- sensation de malaise généralisé
- étourdissements

Rare (pouvant toucher 1 personne sur 1 000)

- réaction allergique y compris une urticaire

Si vous présentez des symptômes graves ou des symptômes pouvant être ceux d'une réaction allergique, consultez immédiatement un médecin. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent :

- urticaire (bosses sur la peau qui souvent démangent beaucoup)
- gonflement du visage, de la langue ou de la gorge
- difficulté à respirer

Très rare (pouvant toucher 1 personne sur 10 000)

- bourdonnement persistant dans les oreilles (acouphène)
- diarrhée
- sensation inhabituelle sur la peau comme une sensation persistante de fourmillements (paresthésie)
- gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie)
- vomissements
- diminution des sensations ou de la sensibilité, en particulier de la peau (hypoesthésie)
- inflammation grave des nerfs pouvant entraîner une paralysie et une difficulté à respirer (syndrome de Guillain-Barré, myélite transverse)
- saignements inexplicables
- **Vascularite des petits vaisseaux avec manifestations cutanées** : inflammation des petits vaisseaux sanguins avec éruption cutanée ou apparition de petites taches planes, rondes, rouges ou violettes sous la surface de la peau, ou apparition d'ecchymoses.
- **Syndrome de thrombose avec thrombopénie [STT]** : Des cas de caillots sanguins associés à un taux faible de plaquettes, avec parfois des saignements, ont été observés très rarement dans des endroits inhabituels (p. ex. cerveau, foie) après la vaccination par JCOVDEN. Certains cas ont été mortels. Cet effet a été signalé chez des hommes et des femmes de 18 ans et plus, mais plus fréquemment chez des femmes de moins de 50 ans.

Vous devez obtenir immédiatement des soins médicaux si l'un des symptômes suivants survient dans le premier mois qui suit la vaccination :

- apparition de maux de tête sévères, maux de tête qui s'aggravent ou qui persistent; vision trouble, confusion ou crises convulsives;
 - essoufflement, douleur à la poitrine, jambes enflées, douleur aux jambes ou douleur abdominale persistante;
 - ecchymoses cutanées (bleus) ou petites taches rondes (en tête d'épingle) inexplicables sous la peau à un endroit autre que celui où le vaccin a été administré;
 - saignement inhabituel ou excessif.
- **Thromboembolie veineuse (TEV)** : Des caillots sanguins dans les veines ont été observés rarement après la vaccination par JCOVDEN. La possibilité d'un risque accru de TEV doit être envisagée avec l'utilisation de vaccins chez les personnes présentant un risque accru préexistant de thromboembolie.
 - **Syndrome de fuite capillaire (SFC)** : De très rares cas de SFC ont été signalés après la vaccination par JCOVDEN. Certains de ces cas étaient des patients qui avaient déjà reçu un diagnostic de SFC. Le SFC est une condition grave et pouvant être fatale qui provoque une fuite du liquide contenu dans les petits vaisseaux sanguins (les capillaires). Cela entraîne un gonflement rapide des bras et des jambes, une prise de poids soudaine et une sensation d'être sur le point de s'évanouir (tension artérielle basse). Si vous présentez de tels symptômes dans les jours qui suivent la vaccination, consultez immédiatement un médecin.
 - **Syndrome de Guillain-Barré (SGB)** : Le SGB est un trouble neurologique dans lequel l'inflammation des nerfs périphériques provoque une faiblesse musculaire rapide et qui peut parfois mener à une paralysie. De très rares cas ont été signalés après la vaccination par JCOVDEN. Obtenez des soins médicaux immédiats si vous présentez une faiblesse et une paralysie des extrémités qui peuvent progresser vers la poitrine et le visage.
 - **Paralysie faciale (y compris paralysie de Bell)** : Des cas de paupière tombante et/ou d'affaissement des muscles habituellement d'un seul côté du visage (« paralysie faciale » ou « paralysie de Bell ») ont été rarement observés après la vaccination par JCOVDEN. Ces symptômes sont généralement temporaires.
 - **Myélite transverse (MT)** : La MT est une maladie neurologique causée par une inflammation de la moelle épinière qui entraîne une faiblesse dans les bras ou les jambes, des symptômes sensoriels (comme des fourmillements, un engourdissement, une douleur ou une perte de la sensation de douleur) ou des problèmes de fonctionnement de la vessie ou des intestins. De très rares cas ont été signalés après la vaccination par JCOVDEN. Obtenez des soins médicaux immédiats si vous présentez une faiblesse, des symptômes sensoriels ou des problèmes de fonctionnement de la vessie ou des intestins.
 - **Thrombopénie immunitaire** : Des cas de taux très faibles de plaquettes sanguines (thrombopénie immunitaire), parfois associés à des saignements, ont été signalés très rarement, habituellement dans les quatre semaines ayant suivi la vaccination par JCOVDEN.

Ces effets secondaires peuvent ne pas représenter tous les effets secondaires possibles de JCOVDEN. Si vous présentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ici, informez-en votre professionnel de la santé.

Si vous présentez des effets secondaires qui vous incommode, qui perturbent vos activités quotidiennes ou qui ne disparaissent pas, informez-en votre médecin, pharmacien ou infirmier.

Déclaration des effets secondaires soupçonnés des vaccins

À l'attention du grand public : Si vous ressentez un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez le signaler à votre professionnel de la santé.

Si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez contacter votre professionnel de la santé. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC), Santé Canada et Janssen Inc. ne peuvent pas fournir de conseils médicaux.

À l'attention des professionnels de la santé : Si un patient présente un effet secondaire après avoir reçu un vaccin, veuillez remplir le Formulaire de rapport des effets secondaires suivant l'immunisation (ESSI) approprié selon votre province ou territoire (<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/immunisation/declarationmanifestations-cliniques-inhabituelles-suite-immunisation/formulaire.html>) et l'envoyer à votre unité de santé locale.

Entreposage :

Votre médecin, pharmacien ou infirmier est responsable d'entreposer ce vaccin ainsi que de mettre au rebut tout produit inutilisé.

Garder JCOVDEN hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de JCOVDEN :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.janssen.com/canada) ou peut être obtenu en téléphonant à Janssen Inc. au 1-800-567-3331.

Le présent dépliant a été rédigé par Janssen Inc.

Toronto (Ontario) M3C 1L9

Dernière révision : 16 février 2023

© 2023 JANSSEN Inc.

Marques de commerce utilisées sous licence.