



VACCIN ASTRAZENECA : LES DONNÉES DE L'AVIS FAVORABLE DE L'AGENCE EUROPÉENNE DU MÉDICAMENT

Mis à jour : 02 février 2021

Le 29 janvier 2021, l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un **avis favorable** relatif au **vaccin Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-nCoV19, AZD1222)** contre la COVID-19. Le 1^{er} février, la Commission européenne a suivi cet avis et accordé une autorisation de mise sur le marché (AMM) conditionnelle à ce vaccin pour toutes les personnes âgées de plus de 18 ans.

Les données présentées par l'EMA sont **légèrement différentes** de celles de l'analyse intermédiaire publiées par AstraZeneca dans **un article de *The Lancet*** (et reprises par l'Agence du médicament britannique dans son autorisation d'usage fin décembre 2020).

Selon l'EMA, ce vaccin offre **un taux de protection de 59,5 %** (IC95% : 45,8-69,7) contre les formes légères à modérées de la COVID-19, soit **plus faible que celui publié dans *The Lancet* (70,4 %)**. Concernant les hospitalisations pour forme grave de COVID-19, survenues dans les 15 jours après la 2^e injection, aucune n'a été observée dans le groupe vacciné contre 8, dont une particulièrement sévère, dans le groupe témoin, ce qui n'est néanmoins pas statistiquement suffisant pour conclure sur la protection contre les formes graves.

Chez les patients ayant des comorbidités (39,3 % des participants des études de phase 3), le taux de protection est de **58,3 %** (IC95 % : 33,6-73,9), donc similaire à celui de l'ensemble des participants. Ces données ne figuraient pas dans l'analyse publiée dans *The Lancet*.

Concernant la population la plus âgée (13 % des sujets avaient plus de 65 ans, 2,8 % plus de 75 ans), les différences entre les personnes vaccinées ou non ne sont pas statistiquement significatives du fait des petits effectifs. La décision de l'EMA **d'étendre l'indication de ce vaccin aux plus de 65 ans** a donc provoqué la surprise et amené certaines agences nationales à la réduire aux classes d'âge pour lesquelles il existe des données. De plus, **aucune information n'est disponible concernant l'efficacité du vaccin AstraZeneca vis-à-vis des nouveaux variants de SARS-CoV-2.**

Le 2 février 2021, la HAS a annoncé **recommander ce vaccin aux personnes âgées de moins de 65 ans**, en privilégiant deux populations : **tous les professionnels de santé et du domaine médico-social**, ainsi que les **personnes âgées de 50 à 65 ans souffrant de comorbidités** les exposant à des formes sévères de COVID-19.

De plus, du fait de la facilité de manipulation et de stockage de ce vaccin, la HAS recommande d'élargir les compétences vaccinales (aujourd'hui réservées aux médecins et aux infirmiers) **aux pharmaciens et aux sages-femmes** pour ce vaccin.



L'EMA a publié un avis favorable pour l'attribution d'une AMM conditionnelle au vaccin AZD1222 contre la COVID-19 (illustration).

Le 29 janvier 2021, le *Committee for Human Medicinal Products* (CHMP) de l'Agence européenne du médicament (EMA) a rendu un **avis favorable** pour l'attribution d'une AMM conditionnelle au **vaccin Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-nCoV19, AZD1222)** contre la COVID-19. Cet avis fait suite à **celui de l'Agence du médicament britannique (MHRA)**, qui a autorisé l'usage de ce vaccin au Royaume-Uni le 31 décembre 2020. L'avis de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine n'est pas attendu dans l'immédiat, celle-ci préférant prendre en compte les résultats de **l'essai de phase 3 mené actuellement aux États-Unis** (résultats prévus pour le mois de mars).

L'avis du CHMP a soulevé des questions relatives au choix de l'indication de ce vaccin (**toute personne âgée de plus 18 ans**) et à sa posologie (deux injections dites « complètes » : 0,5 ml, soit au moins de $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses de l'adénovirus recombinant, avec un **intervalle de 4 à 12 semaines entre les injections**). L'analyse du CHMP ne prend pas exactement en compte les mêmes données que celle de la MHRA, cette dernière s'étant fondée sur **l'analyse intermédiaire publiée dans *The Lancet*** (et présentée en détail dans **notre article du 15 décembre 2020**).

Le 2 février 2021, la Commission européenne, suivant l'avis de l'EMA, a accordé une AMM européenne conditionnelle au vaccin Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-nCoV19). Dans un souci de concision et, pour éviter les redites, nous nous concentrons dans cet article sur **les données d'efficacité après la 2^e injection** (au moins 14 jours) et d'usage (**schéma vaccinal**). Les données de toxicité présentées par l'EMA sont identiques à celles présentées dans *The Lancet*.

Rappel des essais cliniques menés sur le vaccin Oxford-AstraZeneca (ChAdOx1-nCoV19)

Les données d'efficacité prises en compte par le CHMP et le MHRA sont issues de deux essais de phase 2/3 :

- **l'essai COV002**, un essai de phase 2/3 mené au Royaume-Uni sur 7 548 personnes âgées de 18 à 55 ans (puis étendu à des sujets plus âgés), en particulier des soignants et des travailleurs sociaux, en simple aveugle, utilisant un vaccin contre la méningite comme placebo (voir ci-dessous pour une description plus détaillée de cette étude complexe) ;

- **l'essai COV003**, un essai de phase 3 mené au Brésil sur 4 088 personnes âgées de plus de 18 ans, en particulier des soignants, en simple aveugle, avec 2 injections à un intervalle allant de 4 à 12 semaines, le vaccin contre la méningite étant le placebo de la première injection et un soluté physiologique celui de la seconde.

En termes d'efficacité, les essais COV001 et COV005 (voir **notre article du 15 décembre 2020**) n'ont pas été pris en compte par les agences, du fait du faible nombre de cas de COVID-19 enregistrés dans ces essais (6 cas en tout).

Le problème de la demi-dose dans ces essais de phase 2/3

Rappelons qu'un problème inattendu est venu compliquer l'essai COV002. À cause d'une erreur technique, 2 741 participants de cette étude ont reçu **une demi-dose de vaccin** (LD, *Low Dose*) à la 1^{re} injection. Ce problème a été détecté du fait de leur faible réponse immunitaire après cette première injection. Ces participants ont ensuite reçu une dose complète (SD, *Standard Dose*) à la 2^e injection. COV002 regroupe donc 2 741 personnes vaccinées selon un protocole LD/SD et 4 807 selon un protocole SD/SD. Dans les 2 cas, le délai entre les 2 injections a été **éminemment variable** (« un écart important / *a substantial gap* ») parce que l'investigateur a inclus des patients qui avaient été initialement recrutés pour une étude à une seule injection, et qui ont ensuite été inclus dans cette étude à deux injections.

Ainsi, 53,2 % des participants LD/SD de COV002 ont reçu leur 2^e injection plus de 12 semaines après la 1^{re} (médiane : 84 jours). Dans le groupe SD/SD, cette médiane était de 69 jours. Dans COV003 (SD/SD), 61 % ont eu leur rappel moins de 6 semaines après la 1^{re} injection (médiane : 36 jours).

Les participants initiaux de COV002 avaient tous moins de 55 ans, mais en cours de route (en août, pour une étude démarrée en avril), **1 006 patients plus âgés ont été inclus** (d'abord des moins de 70 ans, puis des plus de 70 ans) dans le groupe SD/SD (mais pas dans le groupe LD/SD). Dans leur cas, le délai de 4 semaines entre les 2 injections a été respecté. Dans COV003, **412 patients de plus de 55 ans ont également été inclus tardivement**.

Les données d'efficacité publiées dans *The Lancet*

Globalement, sur l'ensemble des 11 636 participants inclus dans l'**analyse intermédiaire publiée dans *The Lancet*** (et pris en compte par la MHRA), le taux de protection contre la COVID-19 a été de **70,4 %** (IC95% : 54,8 - 80,6 ; 30 cas dans les groupes vaccinés et 101 cas dans les groupes placebo). La durée médiane de suivi a été de 2 mois après la 2^e injection (1,3-2,3) et de 3,4 mois après la 1^{re} (1,3 - 4,8).

Lorsque les sous-groupes LD/SD et SD/SD sont analysés séparément (ce qui n'était pas prévu au départ), le taux de protection est, respectivement, de **90 %** (IC95% : 67,4 - 97,0 ; p = 0,01 ; 27 cas dans le groupe vacciné, 71 dans le groupe placebo) et de **62,1 %** (41 - 75,7 ; p non précisé ; 3 cas *versus* 30). Dans ce dernier cas, les résultats SD/SD étaient similaires au Royaume-Uni et au Brésil (60,3 % et 64,2 %, respectivement), malgré les différences de délai entre les 2 injections (plus de 12 semaines *versus* 6 semaines).

Chez les personnes de plus de 55 ans, les données publiées dans *The Lancet* ne permettent de tirer aucune conclusion sur l'efficacité de ChAdOx1-nCoV19 : seulement 5 cas de COVID-19 rapportés chez ces patients.

Avec le critère « plus de 14 jours après la 2^e injection », 5 hospitalisations ont été notifiées dans les groupes placebo, **sans forme grave**.

Les données d'efficacité analysées par le CHMP

L'analyse détaillée des experts du CHMP sera bientôt publiée sur le site de l'EMA. En attendant, il est possible d'en avoir un aperçu grâce au **communiqué de presse**

de l'EMA et au **Résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen**, publié par cette agence. La **conférence de presse** qui a suivi l'annonce de cet avis a été rigoureusement fidèle à ces documents, sans éléments additionnels.

Comme **celle de la MHRA**, l'analyse du CHMP a également porté sur COV002 et COV003, mais sur un **nombre de personnes légèrement réduit** (10 648 contre 11 636). Cette analyse semble avoir pris en compte les patients du groupe LD/SD de COV002, en dépit du fait que ces derniers étaient plus jeunes et vivaient dans un environnement moins exposé au SARS-CoV-2 (Royaume-Uni à l'été 2020) que les autres participants. Néanmoins, lors de la conférence de presse, qui a suivi l'annonce de l'avis de l'EMA, l'expert du CHMP a semblé indiquer que les patients LD/SD n'avaient pas été pris en compte. Pourtant, le nombre de sujets retenus par le CHMP (10 468) est supérieur à la somme des patients ayant reçu le schéma SD/SD dans les 2 essais (8 895). **Ce point sera à vérifier dans l'analyse détaillée à venir.**

Selon le CHMP, le taux de protection du vaccin AstraZeneca est de **59,5 % (IC95% : 45,8-69,7)** ; 64 cas dans le groupe vacciné et 154 cas dans le groupe témoin, soit **plus faible que dans les données publiées dans *The Lancet***. On remarquera que la valeur basse de l'IC95% est inférieure à 50 %, valeur « seuil » préalablement définie par les agences. Une phrase peu claire du RCP précise que « *dans une analyse préspecifiée, le taux de protection est de 62,6 % (IC95% : 50,9 - 71,5) après 2 doses administrées avec un intervalle de 2 à 23 semaines* », sans que l'on ait plus de détail sur cette analyse « *préspecifiée* ». La durée médiane de suivi a été de **78 jours après la 2^e injection**.

Concernant les hospitalisations pour forme grave de COVID-19, au moins 15 jours après la 2^e injection, aucune n'a été rapportée dans le groupe vacciné contre 8, dont 1 sévère, dans le groupe contrôle, ce qui n'est cependant pas statistiquement suffisant pour conclure sur la protection contre les formes graves.

Chez les patients avec comorbidités (39,3 % des sujets : obésité, maladies cardiovasculaires ou respiratoires, diabète), le taux de protection est de **58,3 % (IC95% : 33,6 - 73,9)** ; 25 cas sur 2 068 patients vaccinés contre 60 cas sur 2 040 témoins), donc similaire à celui observé chez l'ensemble des participants (mais plus disparate comme visible sur les bornes de l'IC95%). Ces données ne figuraient pas dans l'**analyse publiée dans *The Lancet***.

Concernant les personnes les plus âgées (13 % des participants avaient plus de 65 ans, 2,8 % plus de 75 ans) ayant toutes reçu un schéma SD/SD, les différences de nombres de cas entre les groupes **ne sont pas statistiquement significatives** du fait des petits effectifs :

- **chez les 56-65 ans** : 8 cas dans le groupe vacciné contre 9 dans le groupe témoin ;
- **chez les plus de 65 ans** : 2 cas dans le groupe vacciné contre 6 dans le groupe témoin.

Comme pour celles publiées dans *The Lancet*, les données analysées par le CHMP ne sont donc **pas suffisantes pour montrer une efficacité chez les plus de 55 ans, ni contre les formes sévères**.

Les données d'intervalle entre les deux doses du vaccin AstraZeneca

Dans les données analysées par le CHMP, l'intervalle entre les injections s'échelonnait entre **3 et 23 semaines** (21 à 159 jours). Néanmoins, **86,1 % des participants pris en compte avaient reçu leur 2^e injection entre 4 et 12 semaines** (28 à 84 jours) après la 1^{re}. De plus, le **RCP européen du vaccin AstraZeneca** précise que « *les éléments analysés montrent que la protection*

débuté approximativement 3 semaines après la 1^{re} injection et persiste jusqu'à 12 semaines après celle-ci ». Enfin, comme précisé précédemment, les taux de protection des groupes SD/SD étaient similaires au Royaume-Uni et au Brésil (60,3 % et 64,2 %, respectivement), malgré les différences d'intervalle entre les 2 injections (plus de 12 semaines *versus* 6 semaines). Pour toutes ces raisons, les experts du CHMP sont confiants et **recommandent, dans le RCP européen, un intervalle de 4 à 12 semaines entre les injections**.

Néanmoins, rappelons que, pour tous les participants de plus de 55 ans, l'intervalle de 4 semaines originellement prévu a été respecté. On ne dispose donc **pas de données sur l'effet d'un intervalle plus long dans cette population**.

La question de l'extension de l'indication aux personnes de plus de 55 ans

À l'annonce de son avis, le CHMP a été critiqué pour avoir **étendu l'indication du vaccin ChAdOx1-nCoV19 aux personnes de plus de 55 ans**, pour lesquelles nous ne disposons pas de données probantes d'efficacité. Le CHMP s'est justifié en arguant que, chez ces sujets, « *une protection est attendue considérant qu'une réponse immunitaire est constatée dans ce groupe d'âge, et sur la base de l'expérience avec d'autres vaccins* ». Aucune précision n'a été apportée concernant les données d'immunogénicité dans cette population, ni sur les « *autres vaccins* » pris en compte.

De plus, le CHMP, en s'appuyant sur l'ensemble des études disponibles (COV001, 002, 003 et 005), a estimé que **les données de toxicité chez les plus de 55 ans étaient rassurantes**.

Toutefois, peu après l'annonce de l'EMA, certaines agences nationales ont pris leurs distances avec cette extension d'indication, en attendant davantage de données chez les seniors. Par exemple, l'Agence italienne du médicament (AIFA) a annoncé restreindre l'usage du vaccin AstraZeneca **aux personnes âgées de moins de 55 ans**. En Allemagne, l'**Institut fédéral pour les vaccins et les biomédicaments (Paul-Ehrlich-Institut)** a recommandé de réserver le vaccin AstraZeneca **aux personnes âgées de moins de 65 ans**.

À l'instar de ces décisions, lors de la **conférence de presse** de l'EMA, le 29 janvier 2021, le Pr Bruno Sepodes, vice-président du CHMP, a reconnu que le vaccin AstraZeneca « **n'était probablement pas le premier choix de vaccin pour une personne de plus de 65 ans** », en insistant sur le fait que leur décision avait essentiellement pour objectif « **d'offrir une option supplémentaire en termes de choix de vaccin** ».

Le 2 février 2021, la HAS a annoncé **recommander le vaccin AZD1222 aux personnes âgées de moins de 65 ans**, en privilégiant deux populations : **tous les professionnels de santé et du domaine médico-social**, ainsi que **les personnes âgées de 50 à 65 ans souffrant de comorbidités** les exposant à des formes sévères de COVID-19. Des données concernant les personnes de plus de 65 ans sont attendues dans les prochaines semaines.

De plus, du fait de la facilité de manipulation et de stockage de ce vaccin, la HAS recommande **d'élargir les compétences vaccinales** (aujourd'hui réservées aux médecins et aux infirmiers) **aux pharmaciens et aux sages-femmes**.

L'absence de données sur l'efficacité du vaccin AstraZeneca sur les nouveaux variants

Lors de la présentation de l'avis du CHMP, la surprise est également venue de **l'absence de données d'efficacité de la réponse vaccinale, obtenue via ce vaccin, sur les nouveaux variants** (dits « anglais », « sud-africain » ou « brésilien »). La surprise était d'autant plus grande que Pfizer/BioNTech et Moderna ont récemment publié des données de neutralisation de ces variants *in vitro*, à partir de sérums de personnes vaccinées, et que les observateurs pensaient que des informations de ce type seraient présentées, en raison du recours au vaccin AstraZeneca au Royaume-Uni depuis un mois.

Également absentes, des informations relatives à la réaction immunitaire des personnes vaccinées vis-à-vis du vecteur adénoviral après la 1^{re}, puis la 2^e injection, qui sont essentielles pour apprécier la possibilité (ou non) d'utiliser ce vaccin pour une éventuelle 3^e injection de rappel à long terme, ou pour essayer de comprendre pourquoi le schéma LD/SD s'est traduit par un taux de protection de 90 % (IC95% : 67,4 - 97). Voir **notre article du 15 décembre 2020**).

En conclusion, et en attendant le compte rendu détaillé de l'analyse du CHMP, les éléments présentés par le CHMP montrent que **le taux de protection du vaccin AstraZeneca est d'environ 60 % chez les personnes âgées de moins de 55 ans**, ayant ou non des comorbidités, avec un schéma vaccinal de **2 injections à 4 -12 semaines d'intervalle**.

Des incertitudes demeurent quant à l'efficacité de ce vaccin chez **les plus de 55 ans (et particulièrement les personnes âgées de plus de 65 ans)**, ainsi que sur la protection contre les **nouveaux variants** de SARS-CoV-2.

Pour aller plus loin

L'analyse intermédiaire publiée dans *The Lancet*

Voysey M, Costa Clemens SA, Mahdi SA et al. **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**. *The Lancet*, 8 décembre 2020

Le protocole de l'essai NCT04516746 qui se déroule en ce moment aux États-Unis

Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults, ClinicalTrials.gov

Le communiqué de presse de l'EMA sur l'avis du CHMP

EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU, 29 janvier 2021

La conférence de presse qui a suivi l'avis du CHMP, 29 janvier 2021

Le RCP européen du vaccin AstraZeneca AZD1222

COVID-19 Vaccine AstraZeneca Product Information as approved by the CHMP on 29 January 2021, pending endorsement by the European Commission

Le RCP britannique du vaccin AstraZeneca AZD1222

Information for UK healthcare professionals: COVID-19 Vaccine AstraZeneca, 31 décembre 2020

L'analyse du MHRA sur le vaccin AstraZeneca AZD1222

Public Assessment Report Authorisation for Temporary Supply: COVID-19 Vaccine AstraZeneca, MHRA, 31 décembre 2020

La décision italienne de réserver le vaccin AstraZeneca AZD1222 aux moins de 55 ans

L'Aifa dà il via libera al vaccino AstraZeneca ma ne raccomanda l'uso fra i 18 e i 55 anni, Agenzia Italia, 30 janvier 2021

L'avis du *Paul-Ehrlich-Institut* sur les indications du vaccin AstraZeneca AZD1222

Le vaccin AstraZeneca sera approuvé mais avec des « restrictions », selon l'Allemagne. L'Obs, 29 janvier 2021

Notre article sur les données publiées dans *The Lancet*

Vaccin Oxford-AstraZeneca contre la COVID-19 : rien ne sert de partir à point si c'est pour se perdre en route..., VIDAL News, 15 décembre 2020



L'intelligence médicale
au service du soin

© Vidal 2021