



Vaccins COVID19

Odile Launay
Hôpital Cochin, Paris
8 décembre 2020



Liens d'intérêt

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



Les 4 grandes étapes du développement vaccinal

Plusieurs 10 aines millions d'€
> 10 ans



Les différentes phases cliniques de développement vaccinal

Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Tolérance Immunogénicité	Immunogénicité Tolérance +/- challenge	Efficacité Sécurité	Pharmaco- épidémiologie
1ere administration chez l' homme	Définition de dose et du calendrier	Études « pivot » pour le dossier d' enregistrement	Etudes Post-AMM
N = dizaines	N = centaines	N = milliers	N > 10 000



Vaccin COVID- 19: un développement accéléré

- 31 décembre 2019: déclaration à l'OMS de la survenue d'une épidémie de pneumonies d'allure virale d'étiologie inconnue
- 9 janvier 2020, autorités sanitaires chinoises et OMS annoncent la découverte d'un nouveau coronavirus, appelé 2019-nCoV (isolé le 7 janvier)
- **11-12 janvier 2020: séquence complète du génome du coronavirus transmise par les autorités chinoises**
- 16 mars 2020: démarrage du **1^{er} essai clinique** (Moderna, vaccin ARNm)
- 8 avril 2020 : 115 candidats vaccins dont 5 en développement clinique
- Juillet 2020: début des essais de phase 3
- 9 novembre 2020: premiers résultats d'efficacité
- 2 décembre 2020: autorisation vaccin Pfizer/BioNTech par le MHRA (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
- Début vaccination UK: 8 décembre 2020
- 30 novembre 2020
- 11 candidats vaccins en phase 3
- Autorisations utilisation EMA:
 - avant le 28/12 vaccin Pfizer
 - avant le 12/01 vaccin Moderna
- Début vaccination France: 4 janvier 2021



Un délai de développement exceptionnellement court à la « vitesse de l'éclair »!

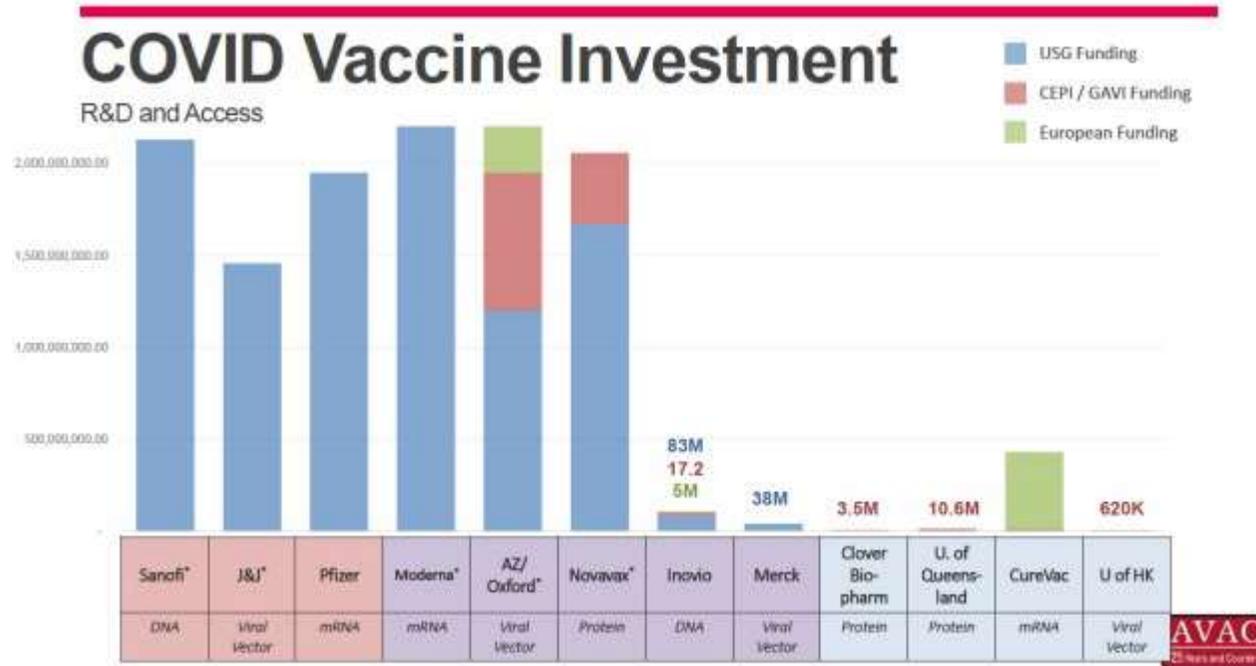
- Situation inédite:
 - 6 mois entre la déclaration de l'épidémie et la mise en place des essais de phase 3,
 - 10 mois ½ pour les premiers résultats d'efficacité clinique
 - Moins d'un an pour le début de la vaccination
- Rendue possible par :
 - les progrès scientifiques en immunologie et virologie, ayant permis par exemple le séquençage du coronavirus dès janvier
 - l'existence de technologies développées antérieurement pour d'autres vaccins (plateformes vaccinales) en particulier en préparation d'une maladie infectieuse émergente qui ont pu être adaptées aux vaccins Covid-19
 - l'identification de la protéine S comme antigène de choix lors des épidémies de SARS et MERS
 - l'exceptionnelle mobilisation des équipes de recherche et des états pour le financement
 - à la mobilisation de volontaires pour réaliser les essais cliniques rapidement
 - à l'anticipation des industriels et des Etats pour le développement industriel de la production



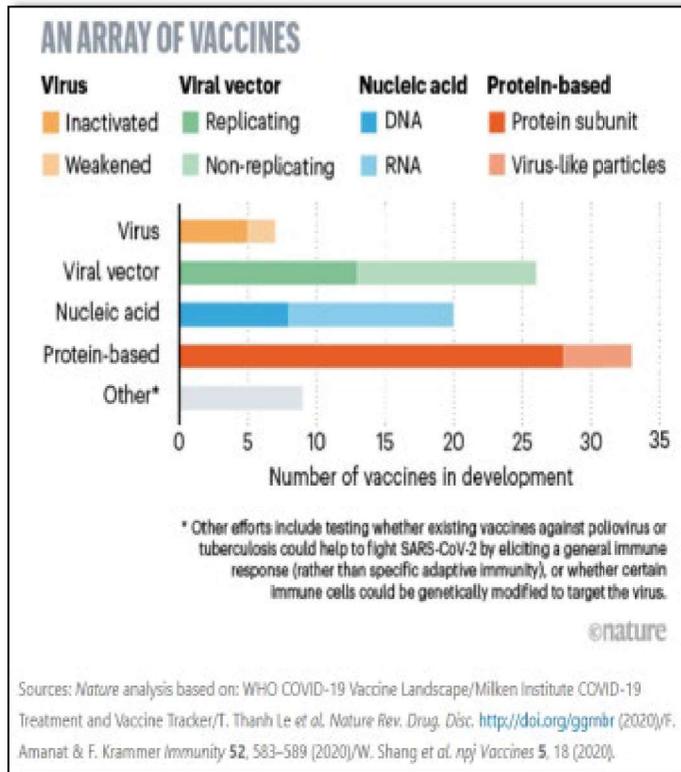
Coalition for Epidemic
Preparedness Innovation



Financement vaccins COVID19



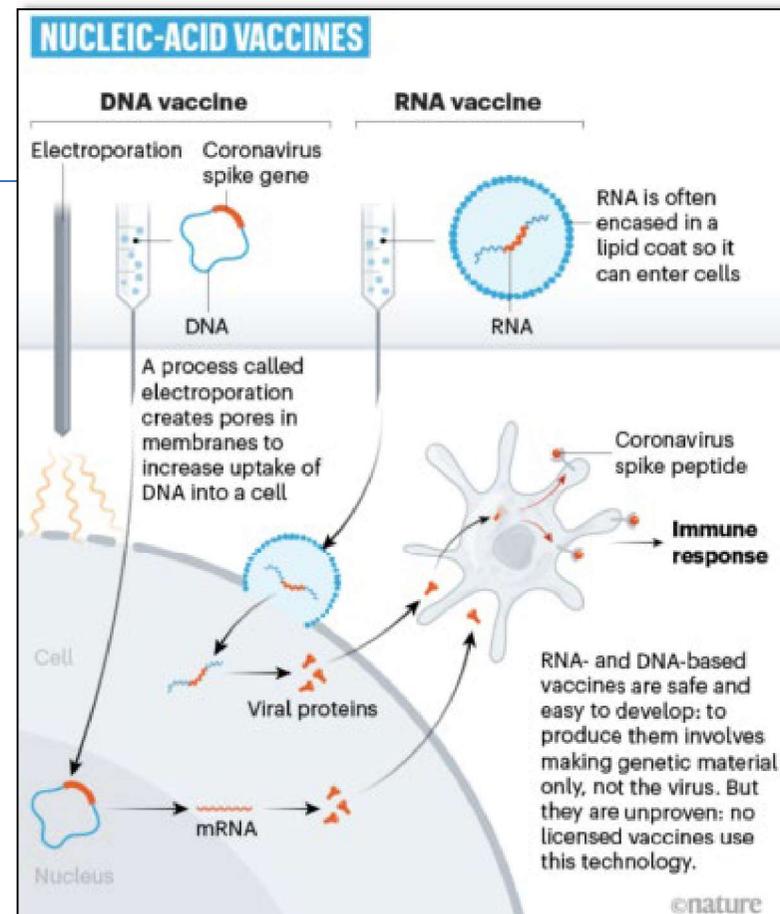
Technologies vaccinales ou 'plateformes vaccinales' des vaccins COVID 19



- technologies vaccinales 'classiques' : virus inactivé, vaccins sous unitaire, VLP : Virus Like Particules
- nouvelles "plateformes vaccinales":
 - Vecteurs viraux:** replicatifs ou non replicatifs,
 - Acides nucléiques:** ARNm, ADN
 - Peptides synthétiques

Vaccins acides nucléiques

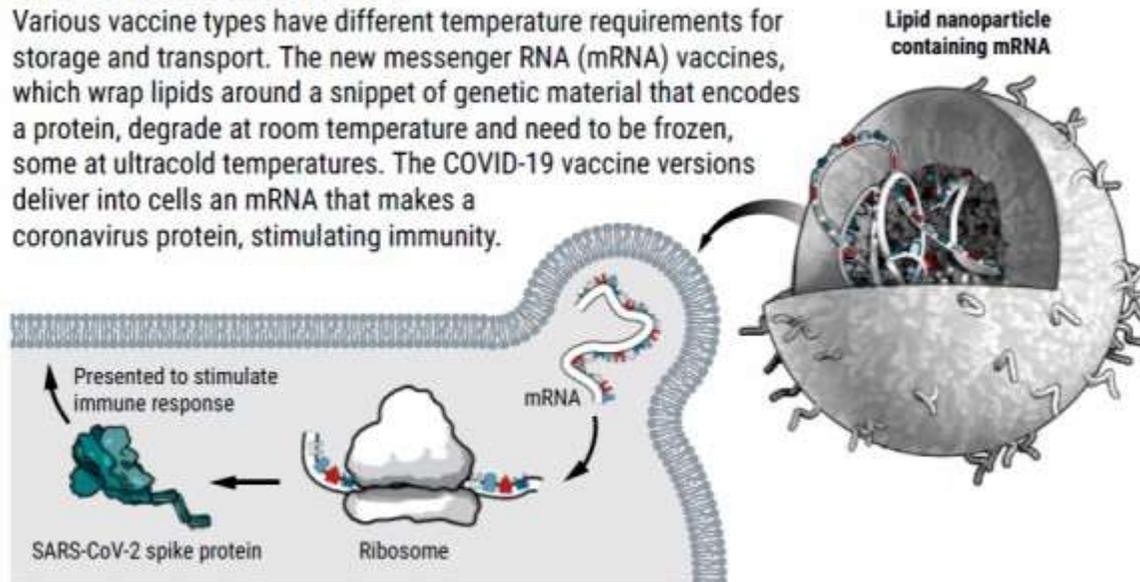
- Développement et mise au point rapide
- Facilité de production
- Développements nombreux ARNm (Zika, Chik, influenza, CMV, rage, hMPV) mais pas de vaccins ayant une AMM jusqu'à présent
- Vaccins ARNm, 2 types
 - ARNm non replicatif
 - ARNm « Self-amplifying »Entrée dans la cellule améliorée par encapsulation dans des nanoparticules lipidiques
- Vaccin ADN: nécessité d'administration par électroporation pour augmenter l'entrée dans la cellule et l'immunogénicité



Vaccins ARNm

Some don't like it hot

Various vaccine types have different temperature requirements for storage and transport. The new messenger RNA (mRNA) vaccines, which wrap lipids around a snippet of genetic material that encodes a protein, degrade at room temperature and need to be frozen, some at ultracold temperatures. The COVID-19 vaccine versions deliver into cells an mRNA that makes a coronavirus protein, stimulating immunity.



V. ALTOUNIAN/SCIENCE

Vecteurs viraux

- Développement depuis les années 1980
- Utilisations de virus ADN ou ARN non pathogènes pour l'homme pour induire une réponse immunitaire contre le pathogène d'intérêt
- Insertion du ou des gènes d'intérêt dans le génome du vecteur
- Expression de l'antigène dans le cadre d'une infection virale hétérologue permettant une forte stimulation de l'immunité innée nécessaire à l'induction d'une réponse immunitaire humorale et cellulaire (adjuvant intrinsèque)
- Intérêt de ces vecteurs viraux dans le cadre des MIE: caractéristiques du candidat vaccin (réponse immune, sécurité d'utilisation et fabrication) déterminées par le vecteur lui même
- Permet la construction rapide de nouveaux candidats vaccins

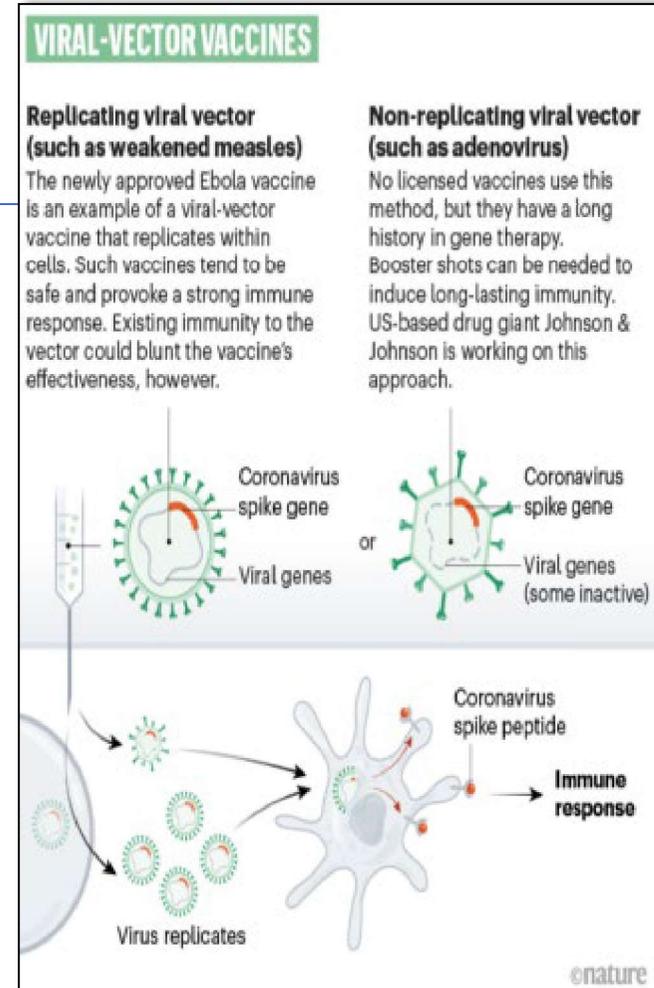
Vecteurs viraux

1. Vecteurs viraux réplikatifs

- **VSV: virus de la stomatite vésiculeuse**, famille des *Rhabdoviridae* : vaccin Ebola MSD VSV Zaire GP (Ervebo)
- **Souches vaccinales chimères**
 - virus vaccinal fièvre jaune: Dengue (Dengvaxia), Encéphalite japonaise, West Nile,
 - virus vaccinal rougeole : Chik, Zika, Lassa, SARS-CoV2

2. Vecteurs viraux non réplikatifs

- **adénovirus**: humains (Ad5, Ad26, Ad 75), non humains ChAd63
- **poxvirus**:
 - virus de la vaccine: MVA, NYVAC
 - canarypox: ALVAC
- vaccin Ebola Janssen : combinaison Ad26 ZEBOV GP (Zabdeno) et MVA-BN-Filo (Mvabea)



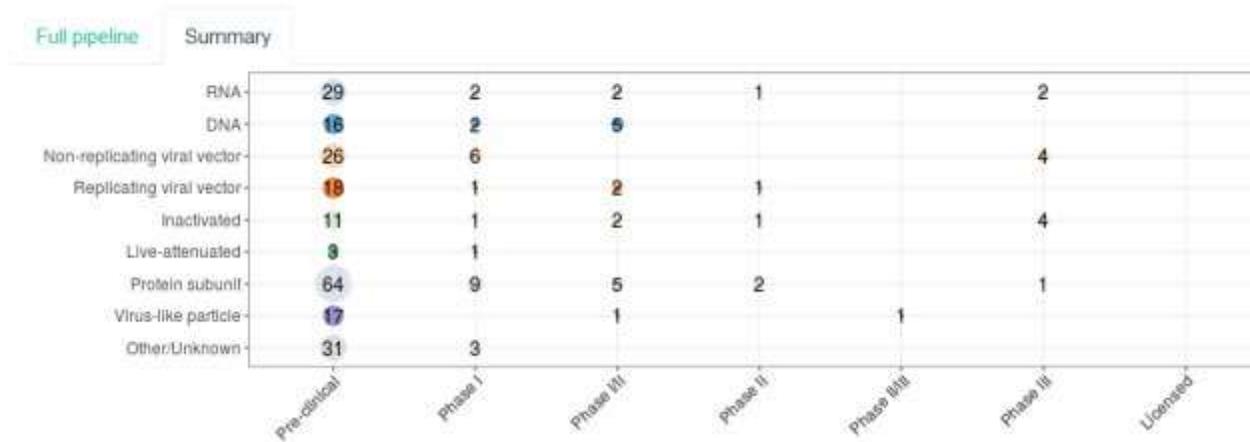
Etat de lieux au 30 novembre 2020

Virus (inactivé, atténué)

Vecteur viral (réplicatif, non réplicatif)

Acide nucléique (ADN, ARN)

Protéines recombinantes



https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/

Approved for limited use

Phase I/II data available (peer reviewed)

Phase I/II data available (pre-print)

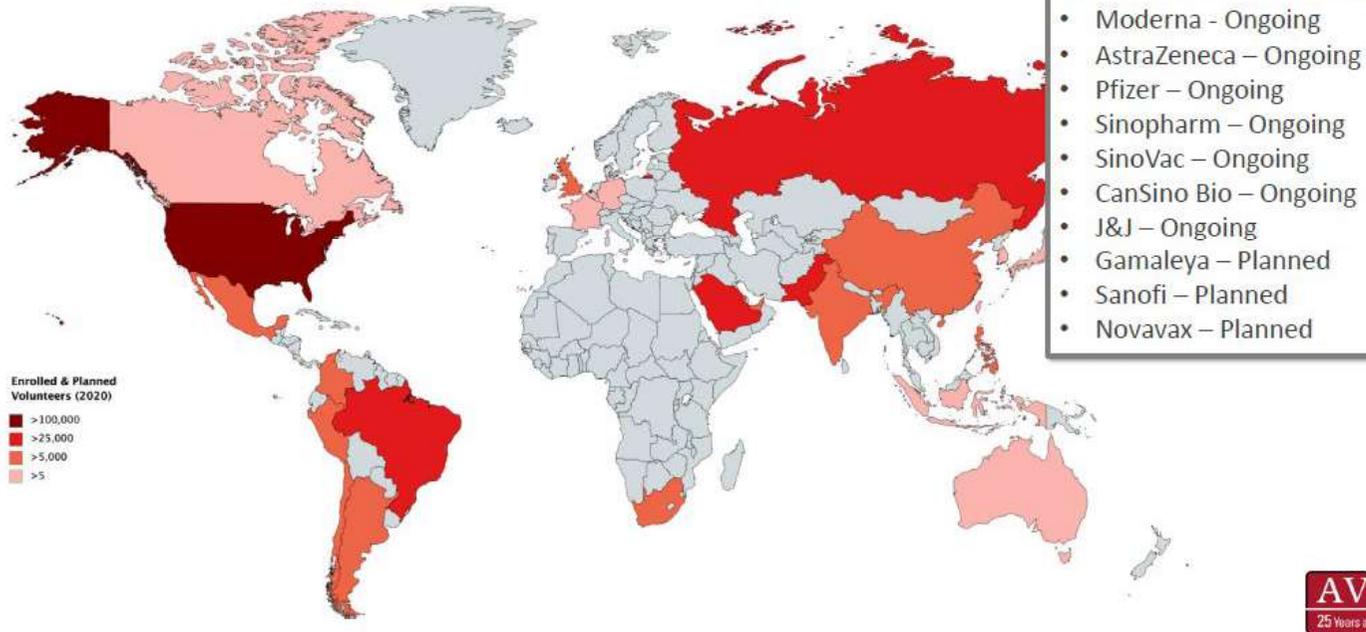
Developer	Vaccine Platform	Description
 BioNTech – Pfizer – Fosun Pharma	RNA	BNT162b2* : Lipid nanoparticle-formulated, nucleoside modified mRNA vaccine encoding full-length spike (S) protein <i>* Phase I published data refers to candidate BNT162b1 using RBD as antigen (Ugur S et al Nature, Sep 2020). The company has decided to proceed to Phase II/III trials with BNT162b2 candidate who displayed reactogenicity in vaccinated adults.</i>
 Moderna – NIAID	RNA	mRNA-1273: Lipid nanoparticle encapsulated, mRNA vaccine encoding pre fusion spike (S) protein
  CanSino Biologicals Inc – Beijing Institute of Biotechnology	Non replicating viral vector	Ad5-nCoV: Replication-deficient Ad5 vector containing optimised full-length spike (S) protein
  Gamaleya Research Institute	Non replicating viral vector	Sputnik V: Recombinant Ad26 (prime) and recombinant Ad5 (boost) viruses expressing the gene for spike (S) protein
 Janssen Pharmaceutical Companies – Beth Israel Deaconess Medical Center	Non replicating viral vector	Ad26COVS1: Recombinant adenovirus vaccine (Ad26) incorporating SARS-CoV-2 full stabilized Spike (S) protein
 University of Oxford – AstraZeneca	Non replicating viral vector	ChAdOx1 nCoV-19: Replication-deficient simian adenovirus vector containing codon-optimised spike (S) protein
 Novavax	Protein subunit	NVX-COV2373: Recombinant nanoparticle vaccine consisting of full-length spike (S) protein , with or without Matrix-M1 adjuvant
  Sinovac – Institut Butantan	Inactivated	CoronaVac: β-propiolactone inactivated vaccine administered with aluminium hydroxide adjuvant
 Beijing Institute of Biological Products – Sinopharm	Inactivated	BBIBP-CorV: β-propiolactone inactivated vaccine administered with aluminium hydroxide adjuvant
  Wuhan Institute of Biological products– Sinopharm	Inactivated	SARS-CoV-2 Vaccine: β-propiolactone inactivated vaccine adsorbed to 0.5-mg aluminum

Vaccine & Developer	Phase III regimen	Specific IgG titers (14 - 28 days after 2nd dose) <i>as per Phase I or II published results</i>	NAb titers (14 - 28 days after 2nd dose) <i>as per Phase I or II published results</i>
BNT162b2 BioNTech – Pfizer – Fosun Pharma	2 doses (d1 and d22) 30µg/dose	Non published yet-preprint	
mRNA-1273 Moderna – NIAID	2 doses (d1 and d29) 100µg/dose	782 719 GMT <i>Test: ELISA anti S IgG</i>	654.3 GMT <i>Test: PRNT₈₀</i>
Ad5-nCoV CanSino Biologicals Inc –Beijing Institute of Biotechnology	1 dose 5x10 ¹⁰ vp	571.0 GMT <i>Test: ELISA anti RBD IgG</i>	18.3 GMT <i>Test: WT virus neutralization</i>
SputnikV Gamaleya Research Institute	d1 0,5 mL rAd26 d21 0,5 mL rAd5	14 703 GMT <i>Test: ELISA anti RBD IgG</i>	49.25 GMT <i>Test: MNA₅₀</i>
Ad26COVS1 Janssen Pharmaceutical Companies Beth Israel Deaconess Medical Center	1 dose 1x10 ¹¹ vp	Non published yet-preprint	
ChAdOx1 nCoV-19 University of Oxford – AstraZeneca	2 doses (d1 and d29) 5x10 ¹⁰ vp	639 EU <i>Test: ELISA anti S IgG</i>	136 MT <i>Test: MNA₈₀</i>
NVX COV2373 Novavax	2 doses (d0 and d28) 25µg+Matrix M/ dose	47 521 GMEU <i>Test: ELISA anti S IgG</i>	3305 GMT <i>Test: MNA₉₉</i>
CoronaVac Sinovac – Institut Butantan	2 doses (d1 and d14)	Non published yet-preprint	
BBIBP-CorV Beijing Inst. Biological Products –Sinopharm	2 doses (d0 and d21)	Non published yet-preprint	
SARS-CoV-2 Vaccine Wuhan Inst. Biological products– Sinopharm	2 doses (d0 and d21)	215 GMT <i>Test: ELISA anti S IgG</i>	247 GMT <i>Test: PRNT₅₀</i>

NOTE:

COMPARISONS
SHOULD NOT
BE MADE AS
ASSAYS ARE
NOT
STANDARDIZED

Phase 3 Clinical Trials



Résultats phases 3: Pfizer-BioNTech

pas de publication scientifique, 2 communiqués de presse

- Vaccin ARNm, 2 doses 30ug IM à 3 semaines d'intervalle
- Vaccin multidose, congelé à – 70°C, stable 5 jours frigidaire?
- Début de l'essai 27 juillet 2020
- 44 000 participants, 150 centres (US, Germany, Turkey, South Africa, Brésil, Argentine)
- 41% âgés de 56 à 85 ans
- 2 CP les 9 et 18 novembre

- DSMB: 1ere analyse après 94 cas: protection de 90%
- 2ème analyse après 170 cas:
 - COVID symptomatique: 162 cas dans le groupe placebo, 8 cas dans le groupe vaccin
 - Efficacité de 95% ($p < 0,0001$), > 94% chez les 65 ans et plus, l'efficacité semble consistante quelque soit l'âge, le sexe, la race ou l'origine ethnique
 - 10 COVID sévères: 9 dans le groupe placebo
 - Principaux EI grade 3: fatigue (3,8%), céphalées (2%)
- Capacités de production: 50 millions de doses en 2020, 1,3 milliards de doses en 2021
- Nombre de doses pour la France : 15% des doses achetées par l'Europe (300 M), 3,5 M au 1^{er} trimestre 2021

Résultats phases 3: MODERNA

pas de publication scientifique, 2 communiqués de presse



- Vaccin ARNm, 2 doses 100ug IM à 4 semaines d'intervalle
- Vaccin congelé à – 20°C, stabilité frigidaire?
- Début essai phase III: fin juillet 2020
- 30 000 participants, centres aux US, 7000 > 65 ans, 5 000 < 65 ans avec FDR
- 2 CP les 16 et 30 novembre
- DSMB NIH
- 1ere analyse après 95 cas: protection de 94,5% ($p < 0,0001$)
 - Principaux EI grade 3: douleurs point d'injection (2,7%) fatigue (9,7%), myalgies (8,9%) arthralgies (5,2%) céphalées (4,5%)
- 2eme analyse après 196 cas (33 > 65 ans): protection 94,1%
 - COVID symptomatique: 185 cas dans le groupe placebo, 11 cas dans le groupe vaccin
 - 30 COVID sévères: tous dans le groupe placebo, un décès dans le groupe placebo

Résultats phases 3: Spoutnik5 et Astra Zeneca

Institut de recherche de Gamaleya Spoutnik

Analyse intermédiaire de l'efficacité (11 nov. 2020) ¹



Analyse intermédiaire réalisée après **20 cas confirmés**

- **Aperçu de la phase III** : objectif de 40 000 participants, actuellement > 16 000 ont reçu les deux administrations du vaccin (Ad26 suivi de Ad5)
- **Efficacité** : estimée à 92% (données préliminaires, n'atteignant pas la signification statistique)

L'observation des participants se poursuivra pendant six mois, après quoi le rapport final sera présenté

Les données seront fournies par le RDIF aux autorités nationales de réglementation des pays intéressés par l'achat du vaccin

Stabilité: plusieurs mois à +4°

AstraZeneca/Oxford AZD1222

Analyse intermédiaire de l'efficacité (23 nov. 2020) ²



Analyse intermédiaire menée après **131 cas confirmés**

- **Aperçu de la Ph. III** : 11 636 participants ; 2 régimes testés:
 - UK: demi-dose (2,5 x10¹⁰ vp) suivie d'une dose complète (5x10¹⁰ vp) ou
 - Brésil et UK: deux doses complètes
- **Efficacité** : combinée estimée à 70 % (90% demi-dose, suivie d'une dose complète (n=2 741), 62% 2 doses complètes (n=8 895)). Aucune hospitalisation ou cas grave de COVID-19 chez les participants vaccinés
- **Sécurité** : vaccin généralement bien toléré, aucun événement grave lié à la sécurité du vaccin rapporté

Stabilité: plusieurs mois à +4°

Diapo MP Klény

Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2

Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner

A ce stade, les objectifs initiaux du programme de vaccination contre le Sars-Cov-2 seront donc de :

- réduire la morbi-mortalité attribuable à la maladie (hospitalisations, admissions en soins intensifs et décès) ;
- maintenir les activités essentielles du pays et particulièrement le maintien du système de santé en période d'épidémie.

Vaccination COVID -19 : campagne de vaccination en 5 phases

PHASES	
Phase 1 (dès livraison des premières doses disponibles)	<ul style="list-style-type: none">– Les résidents d'établissements accueillant des personnes âgées et résidents en services de longs séjours (EHPAD, USLD ...)– Les professionnels exerçant dans les établissements accueillant des personnes âgées (en premier lieu en EHPAD, USLD) présentant eux-mêmes un risque accru de forme grave/de décès (plus de 65 ans et/ou présence de comorbidité(s))
Phase 2	<ul style="list-style-type: none">– Les personnes âgées de plus de 75 ans, en commençant par les plus âgées/présentant une ou plusieurs comorbidité(s)– Puis les personnes âgées de 65-74 ans, en priorisant celles présentant une ou plusieurs comorbidité(s)– Puis les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social âgés de 50 ans et plus et/ou présentant une ou plusieurs comorbidité(s) (quel que soit le mode d'exercice)
Phase 3	<ul style="list-style-type: none">– Les personnes à risque du fait de leur âge (50-65 ans) ou de leur(s) comorbidité(s) non vaccinées antérieurement– Les professionnels des secteurs de la santé et du médico-social non vaccinés antérieurement– Les opérateurs/professionnels des secteurs « essentiels »

*Comorbidités

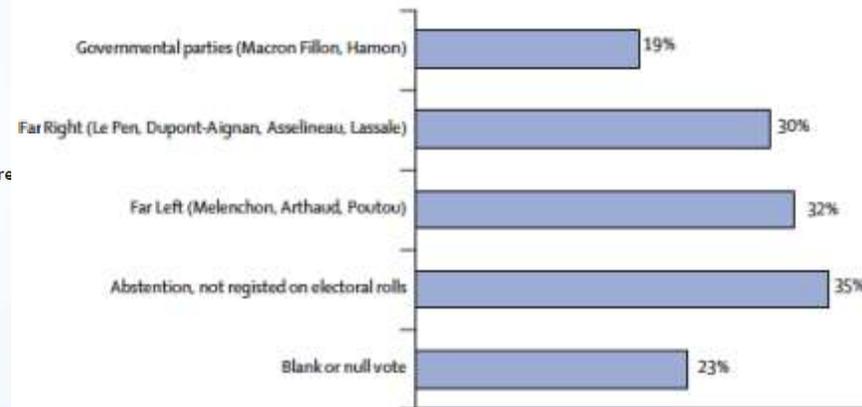
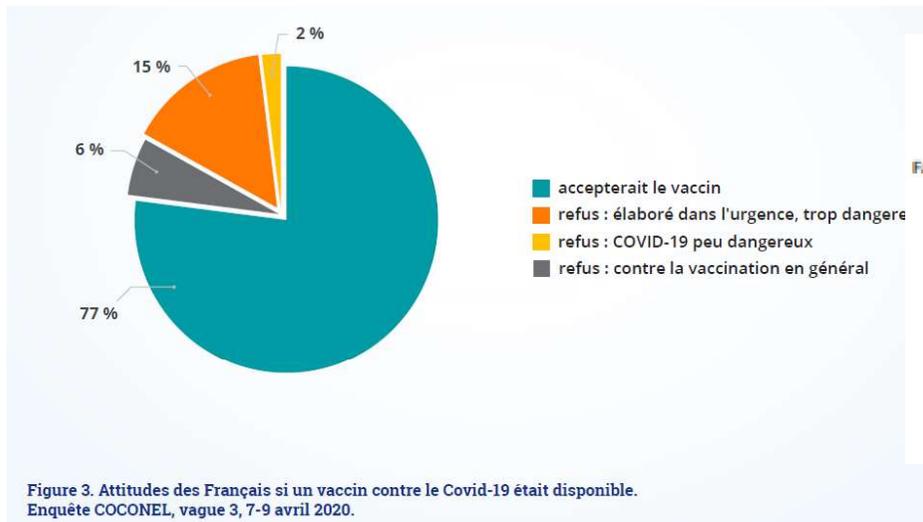
- l'obésité (IMC >30), particulièrement chez les plus jeunes,
- la BPCO et l'insuffisance respiratoire,
- l'hypertension artérielle compliquée,
- l'insuffisance cardiaque,
- le diabète (de type 1 et de type 2),
- l'insuffisance rénale chronique,
- les cancers et maladies hématologiques malignes actifs et de moins de 3 ans,
- La transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques,
- la trisomie 21.

Vaccination COVID -19 : campagne de vaccination en 5 phases

Phase 4	<ul style="list-style-type: none">- Les personnes vulnérables et précaires (sans domicile fixe...), vivant en collectivité (prisons, établissements psychiatriques, foyers...) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité- Les professionnels prenant en charge les personnes vulnérables dont les travailleurs sociaux, non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité(s)- Les personnes vivant dans des hébergements confinés ou encore travaillant dans des lieux clos favorisant l'acquisition de l'infection (ouvriers du bâtiments, abattoirs, etc) non vaccinés antérieurement du fait de leur âge ou comorbidité(s)
Phase 5	Autres tranches de la population susceptibles d'être infectées (18-50 ans) et non ciblées antérieurement



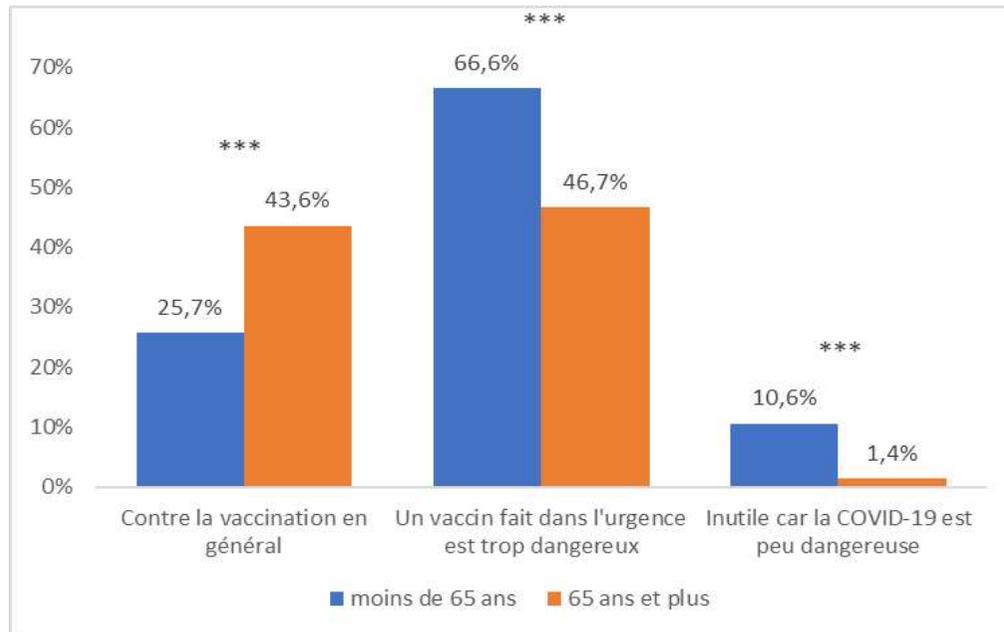
Vaccin COVID-19: acceptabilité (France)



A future vaccination campaign against COVID-19 at risk of vaccine hesitancy and politicisation



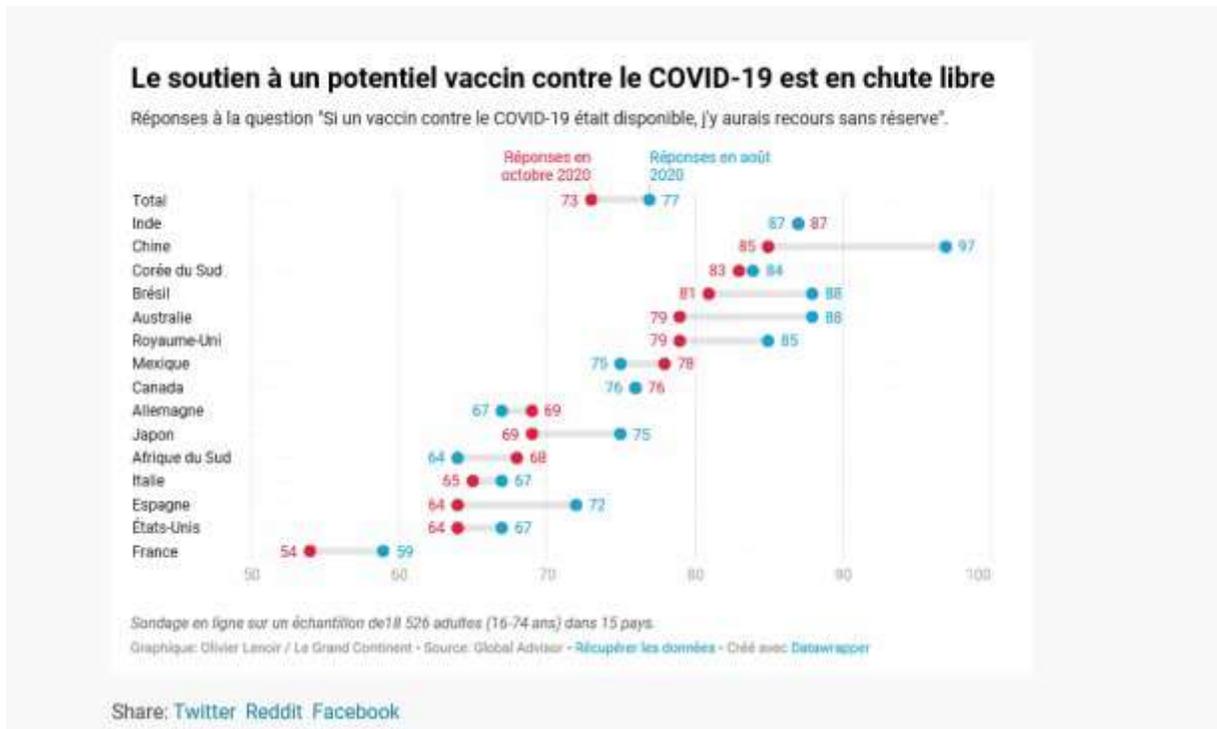
Vaccin COVID-19: acceptabilité (France)



- Données poolées
- 8 036 répondants,
- 27,5% refus:
 - 29,2% 18-64 ans
 - 12,4% 65 ans et plus

Etude coconel, manuscript en préparation

Vaccin COVID-19: acceptabilité (France)



Vaccins COVID 19 : questions

- Développement inédit: nouvelle maladie, nouvelles plateformes vaccinales, développement accéléré
- Plusieurs vaccins seront probablement disponibles (6 faisant l'objet de pré achat au niveau européen) dont certains utilisant des technologies vaccinales nouvelles (ARNm, vaccins vectorisés) qui seront disponibles plus rapidement
- Difficultés en terme d'approvisionnement et de logistique
- Problème de l'adhésion à la vaccination nécessitant une communication difficile:
 - à terme population globale
 - mais dans un 1er temps populations à risque de formes sévères et populations exposées
- Nombreuses questions:
 - Maintien de la protection, revaccination?
 - Vaccination des personnes préalablement infectées?
 - Quel vaccin pour quelle population?
 - **Sécurité++**
 -