

Lecture méthodologique des résultats des **essais cliniques des vaccins COVID-19**

Christine Cotton
pour **BonSens.org**

8 avril 2021

Christine Cotton

- Biostatisticienne pour l'industrie pharmaceutique pendant 23 ans
- Responsable de CRO (Clinical Research Organization) pendant 22 ans
- **Gestion des activités de Biométrie**, pour le compte de laboratoires, dans le cadre des essais cliniques:
 - Data management
 - Biostatistiques : méthodologique, expert en DSMB Data Safety Management Board
- Plus de **500** essais cliniques, enquêtes observationnelles, ATU, RTU
- Domaines thérapeutiques variés : oncologie, dermatologie, système nerveux central, système gastro-intestinal, maladies auto-immunes, système ostéoarticulaire, odontologie, pneumologie, ophtalmologie, nutrition ...
- Clients : AZ, J&J, Roche, Pierre Fabre, Bayer, Sanofi-Aventis, Servier, Ipsen, Menarini
- Dernière étude sur **les phages** 1ere étude européenne

Rôle d'un biostatisticien

- Sans biostatisticien **il n'y a pas d'autorisation** car pas de résultats
 - **Design** des essais
 - **Rédaction de la partie statistique du protocole** & calcul du nombre de sujets nécessaires à inclure pour démontrer l'objectif fixé le plus souvent l'efficacité du traitement testé
 - **Programmation et validation** sous le logiciel SAS(r)
 - Participation aux réunions avec autorités de santé : EMA, FDA, HAS
- Rapports statistiques & cliniques
- Elaboration des réponses aux Q&A des régulateurs
- **Publications** dans des revues scientifiques / posters dans les congrès
 - **Expert** dans les DSMB

Qu'est ce qu'un Essai clinique ?

- Un essai clinique est une **recherche biomédicale** organisée et pratiquée sur l'Homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales.

Les essais cliniques ont pour objectif, d'établir ou de vérifier certaines données

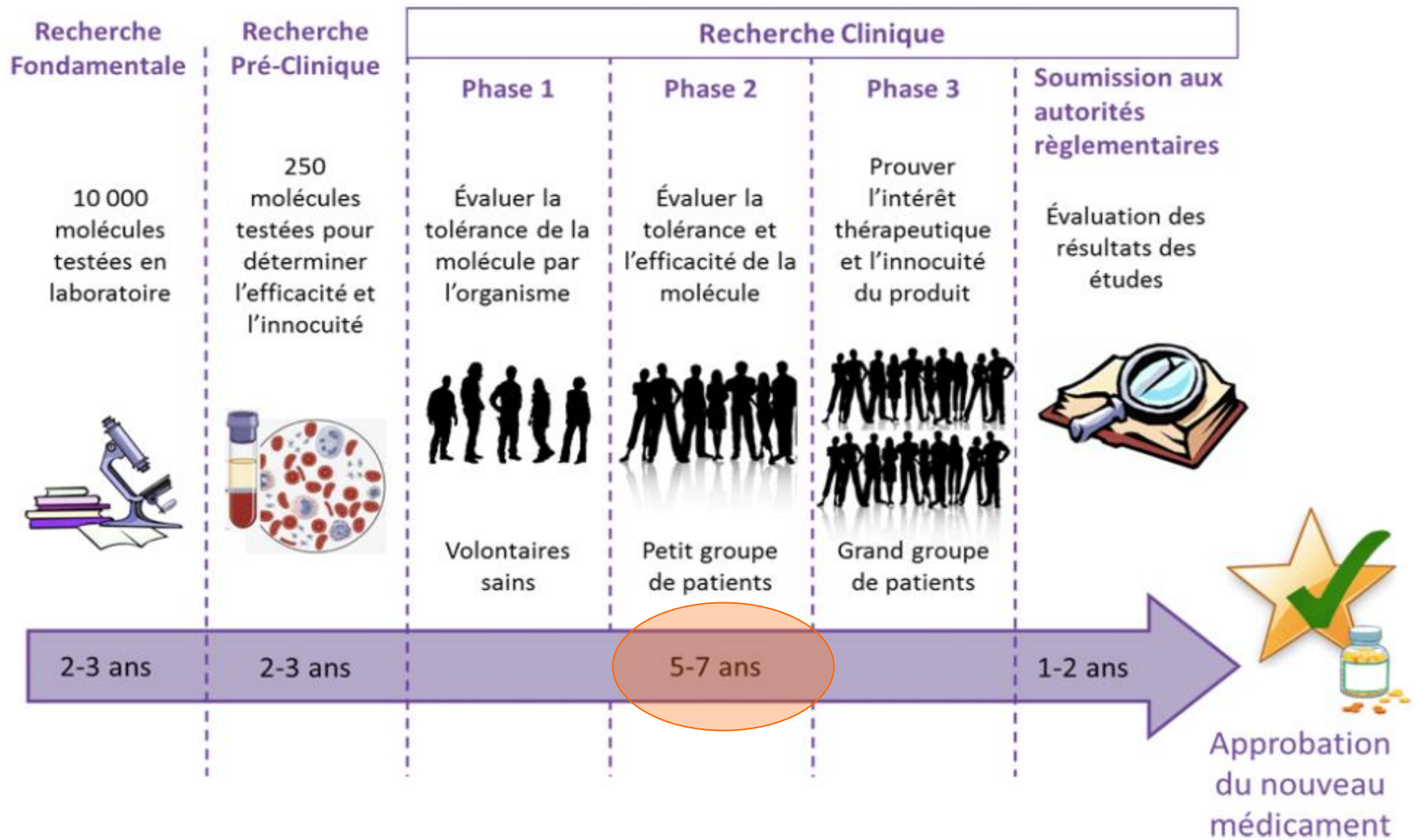
–**pharmacocinétiques** (modalités de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'excrétion du médicament),

–**pharmacodynamiques** (mécanisme d'action du médicament notamment)

–**thérapeutiques** (efficacité et tolérance) d'un nouveau médicament ou d'une nouvelle façon d'utiliser un traitement connu.

- **Réglementation très stricte** dans les **process** à respecter, **Guidelines** ICH sur les méthodes statistiques à utiliser selon les types d'essai, les populations d'analyse, la structure des documents à fournir.
- **Protection des patients**
 - Passage des protocoles d'essai au Comité d'éthique,
 - Lois de protection des patients Déclaration d'Helsinki (2008), nécessité de signer un consentement **éclairé** pour participer à un essai
 - **Les femmes enceintes sont exclues des essais cliniques en général**
 - Pour les enfants, consentement éclairé des deux parents

Les étapes du développement d'un médicament



Les différentes étapes du développement d'un médicament.

Moderna – presentation FDA 17/12/2020

mRNA-1273

- **3 analyses**
 - 2 intermédiaires (07/11/2020 pour l'efficacité, 11/11/2020 pour la tolérance)
 - 1 finale au 21/11/2020
 - Soumission FDA le 07/12/2020
- 30 418 participants inclus
- **Temps de suivi**
 - Ces données comprennent un suivi médian de 2 mois (9 semaines) pour l'efficacité et l'innocuité.
 - 87,9 % avec au moins 1 mois de suivi après 2 doses (vaccin à 88,2 %, placebo à 87,7 %)
 - 53,6 % avec au moins 2 mois de suivi après 2 doses (vaccin à 53,8 %, placebo à 53,5 %).
- 27817 participants pour les **résultats principaux sur la population** Per Protocole
« L'analyse primaire était fondée par protocole, sur l'ensemble défini comme tous les participants négatifs randomisés et de base du SRAS-CoV-2 qui ont reçu des doses prévues par calendrier et qui n'ont pas d'écarts majeurs au protocole. »
- **Critère principal : Cas COVID confirmé** = 1ere infection survenue à partir de 14 jours après 2eme inj.
 - 2 symptômes légers & test PCR + ou
 - 1 symptôme plus grave & test PCR +
- Présence d'un Comité d'arbitrage ? Laboratoire Central ?
- **Vaccin efficace si VE>30%**

Moderna-présentation FDA 17/12/2020

mRNA-1273

Study 301: Primary Efficacy Objective Met, VE Against^{CO-41} Confirmed, Symptomatic COVID-19 Cases is > 94%

Per Protocol

Confirmed, Symptomatic COVID-19 Cases	Interim Analysis		Primary Efficacy Analysis	
	mRNA-1273 N=13,934	Placebo N=13,883	mRNA-1273 N=14,134	Placebo N=14,073
Number of cases, n (%)	5 (< 0.1%)	90 (0.6%)	11 (< 0.1%)	185 (1.3%)
Vaccine efficacy based on hazard ratio (95% CI)	94.5% (86.5%, 97.8%)		94.1% (89.3%, 96.8%)	
p-value	< 0.0001		< 0.0001	
Incidence rate per 1000 person-years	1.8	33.4	3.3	56.5

Study 301 Secondary Efficacy Endpoint: Cases of Confirmed Severe COVID-19

CO-43

Per Protocol

Confirmed, Severe COVID-19 Cases	Interim Analysis		Primary Efficacy Analysis	
	mRNA-1273 N=13,934	Placebo N=13,883	mRNA-1273 N=14,134	Placebo N=14,073
Number of cases, n (%)	0 (0%)	11 (< 0.1%)	0 (0%)	30 (0.2%)
Vaccine efficacy based on hazard ratio (95% CI)	100% (NE, 100%)		100% (NE, 100%)	
Incidence rate per 1000 person-years	0	4.1	0	9.1

- One participant death due to COVID-19 in the placebo group
- Given the high efficacy against severe disease, no evidence for vaccine-associated enhanced disease was observed

One potential case of severe disease was reported in the mRNA-1273 group after data cut-off for the primary efficacy analysis, this case has yet to be adjudicated.

NE: not estimable

Cas COVID confirmé=

1ere infection survenue à partir de 14 jours après 2eme inj.

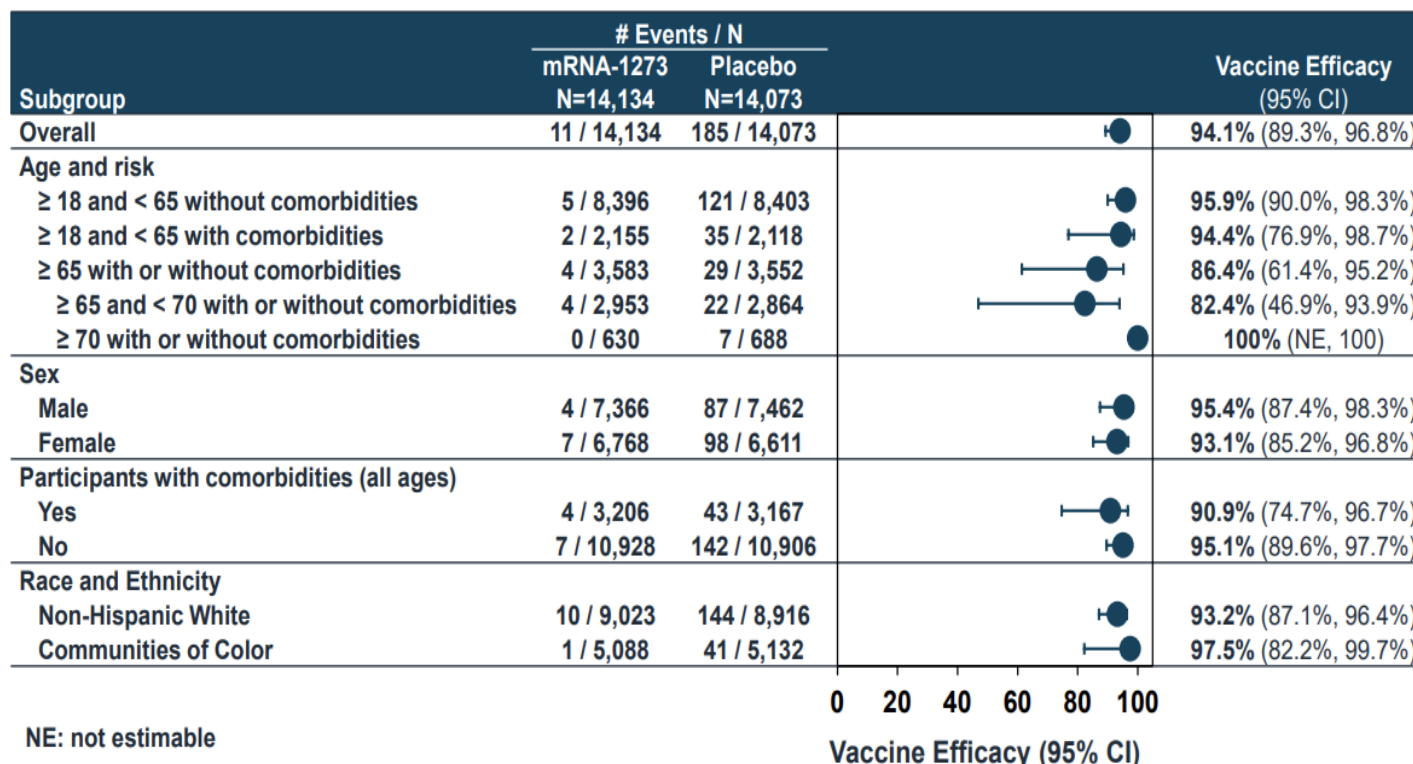
- 2 symptômes légers & test PCR +
- ou
- 1 symptôme plus grave & test PCR +

- **Non significatif** pour les cas sévères

Source : Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Presentation - Emergency Use Authorization (EUA) Application for mRNA-1273
<https://www.fda.gov/media/144583/download>

Study 301: Subgroup Analyses of Efficacy are Consistent with Primary Analysis

Per Protocol – Primary Efficacy Analysis



1318 participants ≥70 ans, <1% très faible

IC NE = Non estimée

Aucune efficacité prouvée sur les 70+

Source : Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee
December 17, 2020 Meeting Presentation - Emergency Use Authorization (EUA)
Application for mRNA-1273
<https://www.fda.gov/media/144583/download>

- **2 analyses**
 - 1 intermédiaire au 04/11/2020
 - 1 finale au 14/11/2020
- 43651 participants randomisés
- **Temps de suivi**
 - Seul **47,3 %** suivi 2 mois après 2ème dose et **non pas 50 %** comme demandé par la FDA
- Résultats principaux sur la population « efficacité evaluable » (14 jours) : **40276 patients**
- Critère principal
 - Cas confirmé parmi les participants **sans** infection antérieure au COVID
 - Cas confirmé parmi les participants **avec ou sans** infection antérieure au COVID
- **Cas COVID confirmé=**
 - 1ère infection survenue à partir de 7 jours après 2ème inj.
 - Test PCR positif réalisé dans un laboratoire central ou local et
 - Présence d'au moins un des symptômes *suivants*
- Vaccin efficace si **VE>30 %**

Sources

BNT162b2 Vaccine Candidate Against COVID-19 Vaccines and Related Biological Products December 10, 2020
Advisory Committee

<https://www.fda.gov/media/144325/download>

Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Presentation -
Emergency Use Authorization (EUA) Application for mRNA-1273

<https://www.fda.gov/media/144583/download>

PFIZER – Présentation FDA

BNT162b2

First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 Phase 2/3 Efficacy – Final Analysis

Subjects WITHOUT Evidence of Infection Prior to 7 days after Dose 2

Efficacy Endpoint	BNT162b2 (30 µg) N=18,198		Placebo N=18,325		VE (%) (95% CI)		Pr (VE >30%)
	n	Surveillance Time (n)	n	Surveillance Time (n)			
First COVID-19 occurrence >7 days after Dose 2	8	2.214 (17,411)	162	2.222 (17,511)	95.0	(90.3, 97.6)	>0.9999

(<0,1%)

(0,9%)

First COVID-19 Occurrence From 7 Days After Dose 2 Phase 2/3 Efficacy – Final Analysis

Subjects WITH or WITHOUT Evidence of Infection Prior to 7 days after Dose 2

Efficacy Endpoint	BNT162b2 (30 µg) N=19,965		Placebo N=20,172		VE (%) (95% CI)		Pr (VE >30%)
	n	Surveillance Time (n)	n	Surveillance Time (n)			
First COVID-19 occurrence >7 days after Dose 2	9	2.332 (18,559)	169	2.345 (18,708)	94.6	(89.9, 97.3)	>0.9999

(<0,1%)

(0,8%)

Efficacy Endpoint	BNT162b2 (30 µg) N=18,198		Placebo N=18,325		VE (%) (95% CI)		Pr (VE >30%)
	n	Surveillance Time (n)	n	Surveillance Time (n)			
First Severe COVID-19 occurrence ≥7 days after Dose 2	1	2.215 (17,411)	3	2.232 (17,511)	66.4	(-124.8, 96.3)	0.7429

(<0,1%)

IC négatif donc aucune efficacité prouvée sur les cas sévères

PFIZER – Analyse par facteurs de risque

BNT162b2

Subjects WITHOUT Evidence of Infection Prior to 7 days after Dose 2

		BNT162b2 N=18,198 n	Placebo N=18,325 n	VE (%)	(95% CI)
Overall		8	162	95.0	(90.0, 97.9)
Age	18-64 years	7	143	95.1	(89.6, 98.1)
	65-74 years	1	14	92.9	(53.1, 99.8)
	≥75 years	0	5	100.0	(-13.1, 100.0)
Sex	Male	3	81	96.4	(88.9, 99.3)
	Female	5	81	93.7	(84.7, 98.0)
Race	White	7	146	95.2	(89.8, 98.1)
	Black or African American	0	7	100.0	(31.2, 100.0)
	All Others	1	9	89.3	(22.6, 99.8)
Ethnicity	Hispanic/Latino	3	53	94.4	(82.7, 98.9)
	Non-Hispanic/Non-Latino	5	109	95.4	(88.9, 98.5)
Country	Argentina	1	35	97.2	(83.3, 99.9)
	Brazil	1	8	87.7	(8.1, 99.7)
	USA	6	119	94.9	(88.6, 98.2)

IC négatif donc aucune efficacité prouvée sur les 75+

- **2 analyses**
 - 1 intermédiaire au 04/11/2020
 - 1 finale au 07/12/2020
- Participants
 - 23 848 participants vaccinés sur les 4 études
 - 20 675 dans les études COV002 et COV003 prises en compte pour l'efficacité
- Résultats principaux sur 11 636
 - LDS = lower priming dose
 - SDS = standard booster dose
- Critère principal
 - Survenue une infection à partir de 15 jours après 2ème inj.
 - Sur l'ensemble des 2 doses, parmi les participants sans infection antérieure au COVID

Cas COVID confirmé=

- au moins un symptôme grave & test NAAT + Ou
- Au moins 2 symptômes légers & test NAAT +

MHRA

Le critère d'évaluation principal était l'incidence du SRAS-CoV-2 virologiquement confirmé COVID-19 se produisant ≥ 15 jours après la deuxième dose vaccinale.

Les cas covid-19 ont été confirmés par PCR avec au moins un des symptômes suivants :
fièvre objective (définie comme ≥ 37.8 °C), toux, essoufflement, anosmie, ou ageusia,
et confirmé par un comité d'arbitrage.

Comité d'adjudication et Laboratoire central

- Vaccin efficace si VE > 20 %

AstraZeneca – présentation CDC 27/01/2021

Efficacy Based On Symptomatic, Virologically-Confirmed COVID-19 Cases > 14 Days Post 2nd Dose

	Total number of cases	AZD1222 n/N (%)	Control n/N (%)	VE (95% CI) unless indicated
All LD/SD and SD/SD recipients	131	30/5807 (0.5%)	101/5829 (1.7%)	70.4% (54.8%, 80.6%) ^a
COV002 (UK)	86	18/3744 (0.5%)	68/3804 (1.8%)	73.5% (55.5%, 84.2%)
LD/SD recipients	33	3/1367 (0.2%)	30/1374 (2.2%)	90.0% (67.4%, 97.0%) ^{b,c}
SD/SD recipients	53	15/2377 (0.6%)	38/2430 (1.6%)	60.3% (28.0%, 78.2%)
COV003 (Brazil) SD/SD	45	12/2063 (0.6%)	33/2025 (1.6%)	64.2% (30.7%, 81.5%) ^b
All SD/SD recipients	98	27/4440 (0.6%)	71/4455 (1.6%)	62.1% (41.0%, 75.7%)

LDSD = lower priming dose / SDSD = standard booster dose

Table 8: Vaccine efficacy for incidence of first SARS-CoV-2 virologically-confirmed COVID-19 occurring ≥ 15 days post dose 2 in participants seronegative at baseline

	Participants with events				VE (%)	CI (%)
	AZD1222		Control			
	N	n (%)	N	n (%)		
Interim analysis (cut-off date: 04 Nov 2020)	5807	30 (0.52)	5829	101 (1.73)	70.42	(54.84, 80.63) ^a
Updated analysis (cut-off date: 07 Dec 2020)	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73	(57.41, 74.01) ^b

N = Number of subjects included in each group; n = Number of subjects having a confirmed event;

^a 95.84% CI; ^b 95% CI

**+ 70 ans représentaient - de 6 %
Rapport MHRA (page 35)**

« Il y a peu d'informations disponibles sur l'efficacité chez les participants âgés de 65 ans et plus »

=> Non testé sur les ≥ 65 ans

« Il n'y a eu que 2 cas graves de COVID-19 dans l'analyse d'efficacité primaire (à partir de 15 jours après la dose 2), tous deux dans le groupe témoin. »

=> Non concluant sur les sévères

Source:

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf

AstraZeneca COVID-19 Vaccine (AZD1222) ACIP COVID-19 Emergency Meeting January 27, 2021

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/02-COVID-Villafana.pdf>

- **2 analyses**
 - 1 intermédiaire cut-off au 04/11/2020
 - 1 finale cut-off au 07/12/2020
 - Analyse finale prévue quand le dernier participant aura été suivi pendant 12 mois post-vaccination
- 44 325 participants randomisés
- **Temps de suivi :**
Temps de suivi médian post vaccination de 58 jours = **50 % des participants suivis moins de 2 mois**
- Résultats principaux sur la population Per Protocole **39 321**
- Critère principal
 - Survenues d'infections modérées à sévère/critique chez des participants séronégatifs à l'inclusion (sans infection COVID-19 antérieure) comptées à partir de 14 jours après vaccination.
 - Ajout par amendement du 14/12/2020 des infections comptées à partir de 28 jours après vaccination.
- **Cas COVID confirmé=**
 - test PCR nasal, crachat, prélèvement dans la gorge ou dans la salive +
 - & Taux respiratoire ≥ 20 respirations / min
 - Saturation en oxygène anormale ($> 93\%$)
 - Pneumonie avérée
 - Thrombose veineuse profonde
 - Essoufflement
- Laboratoire central
- Vaccin efficace si $VE > 30\%$

J&J – rapport FDA du 26/2/2021

Ad26.COV2.S

Moderate to Severe/ Critical COVID-19

Table 10. Vaccine Efficacy Against Centrally Confirmed Moderate to Severe/Critical COVID-19 With Onset at Least 14 and at Least 28 Days After Vaccination, Per-Protocol Set, Study 3001

Co-primary Endpoint Subgroup	Onset at Least 14 Days		
	Ad26.COV2.S Cases (N) ^a Person-yrs ^b	Placebo Cases (N) Person-yrs	VE% (95% CI)
All participants	116 (19514) 3116.6	348 (19544) 3096.1	66.9% (59.0, 73.4)
	0,6%	1,7%	

1441 participants ≥75 ans

- N'inclut pas que les COVID-19+ confirmés par laboratoire central
- Borne inférieure de l'IC <30 % seuil limite de supériorité fixé pour le critère principal

Note : IC mesure la précision de l'estimation, l'efficacité réelle est comprise entre 26 % et 99,8 %

Table 12. Vaccine Efficacy of First Occurrence of Moderate to Severe/Critical COVID-19, Including Non-centrally Confirmed Cases, With Onset at Least 14 or at Least 28 Days After Vaccination, by Demographic Characteristics, Per-Protocol Set, Study 3001

Age group (yrs)	Onset at Least 14 Days		
	Ad26.COV2.S	Placebo	
18-64	157 (15544) 2527.8	441 (15552) 2504.8	64.7% (57.6, 70.8)
≥65	16 (3970) 586.1	68 (3992) 584.3	76.5% (59.1, 87.3)
≥75	1 (751) 107.3	9 (690) 99.1	89.7% (26.0, 99.8)

1,3
%

Source:

FDA Briefing Document Janssen Ad26.COV2.S Vaccine for the Prevention of COVID-19 – 26/02/2021

www.fda.gov/media/146217/download

Table 16. Vaccine Efficacy Against **Adjudicated Severe/Critical COVID-19** With Onset at Least 14 or at Least 28 Days After Vaccination, Per-Protocol Set, Study 3001

	Onset at Least 14 Days			Onset at Least 28 Days		
	Ad26.COV2.S Cases (N) Person-yr	Placebo Cases (N) Person-yr	VE% (95% CI)	Ad26.COV2.S Cases (N) Person-yr	Placebo Cases (N) Person-yr	VE% (95% CI)
Centrally confirmed cases^a						
Overall	14 (19514) 3125.1	60 (19544) 3122.0	76.7% (54.6, 89.1) ^b	5 (19306) 3106.2	34 (19178) 3082.6	85.4% (54.2, 96.9) ^b
18-59 years	8 (12750) 2114.3	41 (12782) 2115.1	80.5% (57.8, 92.1)	2 (12617) 2101.0	24 (12527) 2086.7	91.7% (66.7, 99.1)
≥60	6 (6764) 1010.7	19 (6762) 1006.9	68.5% (18.1, 89.7)	3 (6689) 1005.1	10 (6651) 995.9	70.3% (-15.5, 94.7)
	<0,1%		0,3%			

Borne inférieure de l'IC <30 % seuil limite de supériorité fixé pour le critère principal

Note : l'efficacité réelle est comprise entre 18,1 % et 89,7 %

Remarques sur le temps de suivi

Méthodologie : analyse intermédiaire réalisée **très précocement**

Uniquement 50 % des participants devaient être suivi plus de 2 mois

=> suivi varie de **quelques jours après vaccination complète à maximum 4 mois**

Source : Emergency Use - recommandation de la FDA Guideline d'octobre 2020 (22/02/2021) page 10
<https://www.fda.gov/media/142749/download>

Limitations suivi des patients insuffisant cité dans les publications

- **Moderna**

principales limites sont la **courte durée du suivi de l'innocuité et de l'efficacité.**

Source : Publi NEJM du 04/02/2021 (page 414) <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>

- **AstraZeneca**

« Dans cette analyse provisoire, **nous n'avons pas été en mesure d'évaluer la durée de la protection,** puisque les premiers essais ont été lancés en avril 2020 »

=> **Impossibilité d'établir la durée de la protection vaccinale**

=> **Nécessité de vacciner plusieurs fois par an**

Source : Publi The Lancet du 08/08/2020 (page 109)
[https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext?dgcid=etoc-edschoice_email_tlcoronavirus20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext?dgcid=etoc-edschoice_email_tlcoronavirus20)

Commentaires : **doser les anticorps** permettrait de savoir si le participant est toujours immunisé pour éviter une 2eme vaccination.

Remarques sur le critère principal

Survenue d'une première infection symptomatique validée par un **Test PCR +**

- Test nasal ou salive, tests **auto-administrés** dans l'étude AZ COV002 UK
- Nombre de cycles CT **inconnus, non précisés** dans les protocoles

Mise en évidence de discordances entre laboratoires d'analyse locaux et central : 90,3 % de concordance, visiblement moins de + en central

=> validité des tests ?

COVID-19 Case Data Set	Cases (N)		Assessment
	> Day 14	> Day 28	
Molecularly (PCR) confirmed by central laboratory (confirmed)	464	259	Co-primary and secondary efficacy analyses
Global vaccine efficacy: moderate to severe/critical COVID-19	66.9%	66.1%	
PCR+ test from any source, regardless of central laboratory confirmation (non-confirmed)	682	437	Subgroup analyses, COVID-19 hospitalizations, COVID-19-related deaths
Global vaccine efficacy: moderate to severe/critical COVID-19	66.3%	65.5%	

Source: briefing CDC J&J
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/02-COVID-Douoguih.pdf>

	High concordance (90%) between COVID-19 case datasets
	Vaccine efficacy results differed between data sets by < 1% at both timepoints

COV3001

PFIZER, 3410 COVID-19 suspectés, non confirmés

Parmi 3410 cas totaux de COVID-19 suspects mais non confirmés dans la population globale de l'étude, 1594 se sont produits dans le groupe vaccinal contre 1816 dans le groupe placebo.

Les cas suspects de COVID-19 qui se sont produits dans les 7 jours suivant toute vaccination étaient 409 dans le groupe vaccinal contre 287 dans le groupe placebo. **Il est possible que le déséquilibre dans les cas suspects de COVID-19 se produisant dans les 7 jours postvaccination représente la réaction du vaccin avec des symptômes qui se chevauchent avec ceux de COVID-19.** Dans l'ensemble, toutefois, ces données ne soulèvent pas de préoccupation quant au fait que la déclaration spécifique au protocole des cas présumés, **mais non confirmés de COVID-19, aurait pu masquer des effets indésirables cliniquement significatifs qui n'auraient pas été détectés autrement.**

Source: Pfizer rapport MHRA page 42

https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf

Remarques sur la tolérance

Durée de suivi insuffisante pour juger de la tolérance à moyen et long terme.

INTERROGATION : Essai clinique AZ arrêté en Russie

Pour **SUSAR** (Réaction indésirable grave inattendue présumée) survenue dans l'étude de phase 2/3 University of Oxford

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04540393?term=AZD1222&draw=2&rank=2>

Essai non repris alors que l'on vaccine en vie réelle

NIH U.S. National Library of Medicine

ClinicalTrials.gov

Find Studies ▾ About Studies ▾ Submit Studies ▾ Resources ▾ About Site ▾ PRS Login

Home > Search Results > Study Record Detail

☐ Save this study

Trial record 2 of 9 for: AZD1222

[◀ Previous Study](#) | [Return to I](#)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04540393

AZD1222 Vaccine for the Prevention of COVID-19



The safety and scientific validity of this study is the responsibility of the study sponsor and investigators. Listing a study does not mean it has been evaluated by the U.S. Federal Government. Read our [disclaimer](#) for details.

Sponsor:

AstraZeneca

Collaborators:

Iqvia Pty Ltd
Covance

Information provided by (Responsible Party):

AstraZeneca

Recruitment Status ⓘ : Suspended (Study has been suspended due to the occurrence of SUSAR at University of Oxford sponsored Phase2/3 study. Study will continue to be on hold until Russian MOH approval is received.)

First Posted ⓘ : September 7, 2020

Last Update Posted ⓘ : February 11, 2021

Applicabilité des résultats à l'Europe de l'Ouest

Localisation des essais des vaccins – **aucun en EUROPE** hormis UK pour AZ

	Moderna mRNA-1273	Pfizer BNT162b2	AZ AZD1222 / ChAdOx1 nCoV-19	J&J Ad26.COV2.S
Pays participants	US uniquement	US, Brésil, Argentine, Afrique du Sud	COV001 : UK COV002: UK COV003 : Brésil COV005: Afrique du Sud	Brésil, Chili, Argentine, Colombie Pérou, Mexique, US, Afrique du Sud

Applicabilité des résultats sur base des facteurs de risques, d'espérance de vie

	Moderna mRNA-1273	Pfizer BNT162b2	AZ AZD1222 / ChAdOx1 nCoV-19	J&J Ad26.COV2.S
Facteurs de risque	Age < 65 ans à risque (16,7 %) Diabète : 9,5 % , Obésité sévère : 6,7 %	Obèse IMC ≥ 30kg/m2 : 35,1 %	57,8 % avec une comorbidité au moins Obèse IMC ≥ 30kg/m2 : environ 20 % Problèmes cardiaques : 12 % Maladies resp. : 10 %	40,8 % avec une comorbidité au moins Obésité ≥ 30 kg/m2 environ 28 % Hypertension environ 10 % Diabète de Type 2 environ 7 % (p.25)

Par comparaison en France : Obésité **(17%)**, diabète **(5%)**

Question : **aurait-on les mêmes résultats en France ?**

Remarques sur le calcul du nombre de sujets

.Taux de contamination estimé dans les essais COVID+

.Calcul réalisé sur la base d'un taux d'incidence supposé pour les groupes placebo

- **0,75 % sur 6 mois** Moderna (protocole pages 84 et 85)
- **1,3 % annuel** Pfizer (protocole page 92)
- **1,4 % annuel** J&J (protocole page 109)

.Pas en période de pic

Taux de contamination GRIPPE (saisonnière)

Incidence cumulée **20-30%** des enfants et **5-10%** des adultes (annuel)

Source : Présentation Dr Odile Launay Hopital Cochin

<https://www.infectiologie.com/UserFiles/File/jni/2019/com/jni2019-vaccingrippe-launay.pdf>

Nombre de cas nécessaires pour l'analyse **pour conclure à l'efficacité**

- Moderna : **151** cas, début juillet 2020 sur 30000 patients
- Pfizer : **164** cas début avril 2020 sur 36000 patients
- J&J : **154** cas début septembre 2020

Un nombre de cas donc **très faible** pour **valider l'efficacité** facilement obtainable sur une durée de suivi courte – **autorisé par la FDA**

Conclusion -1

• SUR LES VACCINS

- Moderna **non concluant sur les cas sévères**, et les **plus de 70 ans**
- Pfizer **non concluant sur les cas sévères** et les **plus de 75 ans**
- AZ **non concluant sur les cas sévères** non testé sur les plus de 65 ans
- J&J **incertitude sur les cas sévères** et les **+75ans**

- Taux d'infections symptomatiques légères ou modérées à sévères <2% mais pas de pas de pic épidémique

• REDACTION DES PROTOCOLES

Pfizer : Avant avril 2020 (enregistré le 30/04/2020, étude commencée le 29/04/2020).

Quand ont-ils disposé du code du virus pour élaborer l'ARN messager,

Publication du génome du SARS-Cov2 le 14/01/2020 par la Chine

2 à 3 mois minimum pour rédiger le protocole et approbation début de l'étude

Publication des résultats pré-cliniques sur les singes en septembre 2020

La pandémie a été déclaré par l'OMS le 11/03/2020

Note : *Publication des résultats pré-cliniques sur les singes en septembre 2020 ?*

<https://www.drugdiscoverytrends.com/pfizer-touts-non-human-preclinical-trial-results-for-covid-19-vaccine-candidate/>

- Dans tous les essais, **durée de suivi insuffisante** pour évaluer la tolérance à moyen et long terme
- Validité des résultats déclarés COVID-19+, **question laboratoire centralisé** (90% de concordance), et **patients symptomatiques avec PCR-**

Conclusion – 2

- **Vaccin non testé sur les plus âgés** donc question sur la justification des vaccinations de masse des patients en EHPAD (âge moyen d'entrée = 85 ans) ?
- Vaccin non testé sur les femmes enceintes ni sur les moins de 16 ans
- La population française est-elle comparable aux populations des essais ?
- Durée de la protection vaccinale inconnue, ceci est corroboré par une publication du Lancet Microbe, reprise par Futura Sciences

Source : Publication du 23/03/2021 [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(21\)00025-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(21)00025-2/fulltext)

Pourquoi ne pas attendre les résultats du dosage des anticorps avant de parler d'une 2eme vaccination ?

SITE D'INFORMATION SUR LES VACCINS



100
VACCINE
CANDIDATES

284
TRIALS

13
APPROVED
VACCINES

26

VACCINES

Phase 1

40

VACCINES

Phase 2

29

VACCINES

Phase 3

13

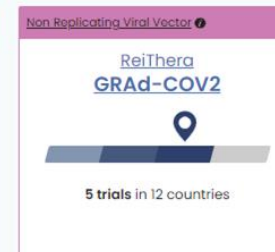
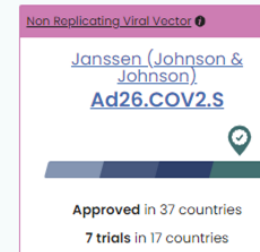
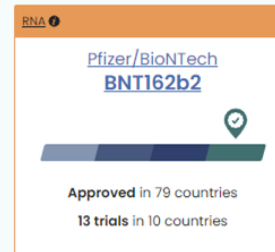
VACCINES

Approved

4 Vaccines Approved for Use in France

FRANCE

Last Updated 29 March 2021.



Annexes

Les vaccins - Résumé

	Moderna mRNA-1273	Pfizer BNT162b2	AZ AZD1222 / ChAdOx1 nCoV-19	J&J Ad26.COV2.S
Numéro essai clinique clinicaltrials.gov	NCT04470427 Phase 3	NCT04368728 Phase 1-2-3	NCT04324606 Phase 1-2 (COV001) NCT04400838 Phase 2-3 (COV002) NCT04536051 Phase 3 (COV003) NCT04444674 Phase 1-2 (COV005)	NCT04505722 Phase 3 (ENSEMBLE) Single dose
Pays participants	US uniquement	US, Brésil, Argentine, Afrique du Sud	COV001 : UK COV002: UK COV003 : Brésil COV005: Afrique du Sud	Brésil, Chili, Argentine, Colombie Pérou, Mexique, US, Afrique du Sud
Temps de suivi des patients	50 % suivis moins de 63 jours = 2 mois (médiane=63j), maximum de suivi 97 jours = 3 mois	Suivi de plus de 3 mois : 2,1% (Table 3 page 30)		Médiane de 61 jours pour les 18-59 ans 52 j pour les >60 ans (FDA146217 Tab3 page 18)
Efficacité COVID+	1ere infection survenue à partir de 14 jours après la 2eme injection. V: 11 / 13 934 (<0,1%) P: 185 / 13 883 (1,3 %) VE = 94,1 % (FDA144434 Tab 17 p. 29)	Cas confirmé au COVID-19 à partir de 7 jours après la 2eme injection. V : 9 / 19 965 (<0,1%) P : 169 / 20 172 (0,9 %) VE = 94,6 % (Tab10 p. 56)	V: 30 / 5 807 (0,5 %) C : 101 / 5 829 (1,7%) VE = 70,4% (Tab2 p.105)	1ere infection modérée à sévère confirmée par test PCR (labo central) de à partir de 14 jours après la 2eme injection V: 116 / 19 514 (0,6 %) P: 348 / 19 544 (2 %) VE = 66.9% (FDA146217 Tab10 p.25)
COVID+ Sévères ou critiques	V: 0 / 13 934 (0 %) P : 30 / 13 883 (0,2 %) VE = 100 % (FDA144434 Tab 18 p.30)	V : 1 / 19 965 (0,005 %) P : 3 / 20 172 (0,01 %) VE = 66,3% (Tab 17 p. 66)	V : 0 P : 2 (MHRA report p. 30)	V: 14 / 19 514 (0,07%) P : 60 / 19 544 (0,3%) VE = 76,7 % (FDA146217 Tab16 p.32)

	Moderna	Pfizer	AZ	J&J
Facteurs de risque	Age < 65 ans à risque (16.7 %) Diabète : 9,5 % Obésité sévère : 6,7 % (Tab 1 p. 408)	Obèse IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: 35,1 % (Tab 4 p. 32)	Obèse IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$: environ 20 % Problèmes cardiaques : 12 % Maladies resp. : 10 %	40,8 % avec au – 1 comorbidité Obésité $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ environ 28 % Hypertension environ 10 % Diabète de Type 2 environ 7 % (p.25)
Critère principal	1ère infection survenue à partir de 14 jours après la 2ème injection. - au moins 2 symptômes parmi les suivants: fièvre, frisson, myalgie, mal de tête, mal de gorge, trouble de l'odorat ou du goût - OU - au moins un symptôme respiratoire parmi les suivants : toux, difficulté à respirer ou un examen clinique ou radiologique indiquant une pneumonie et test PCR prélevé dans le nez ou dans la salive positif	Cas confirmé au COVID-19 à partir de 7 jours après la 2ème injection. Test PCR positif réalisé dans un laboratoire central ou local et présence d'au moins un des symptômes suivants - fièvre, - apparition ou aggravation de la toux - apparition ou aggravation essoufflement, - frissons, - apparition ou aggravation des douleurs musculaires, - perte de goût ou d'odorat, - mal de gorge, - diarrhée, - vomissement.	Cas symptomatique COVID-19, prouvé par un test NAAT-positif et au moins l'un des symptômes suivants - fièvre $\geq 37.8^\circ\text{C}$, - toux, - essoufflement, - perte d'odorat ou de goût.	Participants séronégatifs à l'inclusion avec une 1ère occurrence de COVID-19 modéré à sévère confirmé par - test PCR (labo central) à partir de 14 jours après la 2ème injection (J71 jusqu'à la fin de l'étude) - Respiratory rate ≥ 20 bpm - Saturation en oxygène anormale ($> 93\%$) - Pneumonie avérée - Thrombose veineuse profonde - Essoufflement

Remarques sur le calcul du nombre de sujets-2

Moderna

ModernaTX, Inc.
Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3

20 Aug 2020
mRNA-1273

Table 6: Conditions and Sample Size to Demonstrate Vaccine Efficacy

Target VE	Lower Bound	Randomization Ratio	Total # of Cases	6-Month Incidence Rate		Total Sample Size ^a
				Placebo	mRNA-1273	
60%	30%	1:1	151	0.75%	0.30%	30,000

^a Sample size to account for 15% participants to be excluded from the PP Set (eg, seropositive at baseline, have not received planned IP)

Pfizer

9.2. Sample Size Determination

For Phase 2/3, with assumptions of a true VE of 60% after the last dose of investigational product, a total of approximately 164 first confirmed COVID-19 illness cases will provide 90% power to conclude true VE >30% with high probability, allowing early stopping for efficacy at the IA. This would be achieved with 17,600 evaluable participants per group or 21,999 vaccine recipients randomized in a 1:1 ratio with placebo, for a total sample size of 43,998, based on the assumption of a 1.3% illness rate per year in the placebo group, accrual of 164 primary-endpoint cases within 6 months, and 20% of the participants being nonevaluable or having serological evidence of prior infection with SARS-CoV-2, potentially making them immune to further infection. Dependent upon the evolution of the

J&J

Sample Size Justification

Based on epidemiological modeling for the targeted study countries, province/states of the various site locations, the annualized incidence of moderate to severe/critical COVID-19 cases meeting the primary endpoints definitions has been predicted to be 1.4% for the October-November timeframe. The estimate incorporates that real-world-evidence data and literature data only detected and reported a fraction of SARS-CoV-2 infections.

Echelles courbes de survie

Figure 1. Cumulative Incidence Curve of Centrally Confirmed Moderate to Severe/Critical COVID-19 Cases With Onset at Least 1 Day After Vaccination, Full Analysis Set

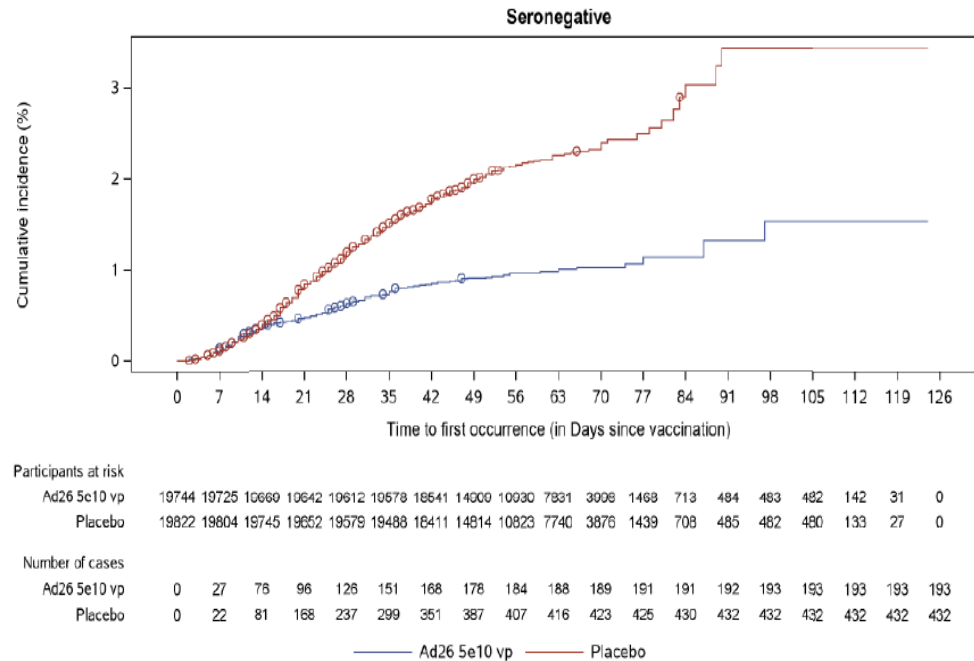
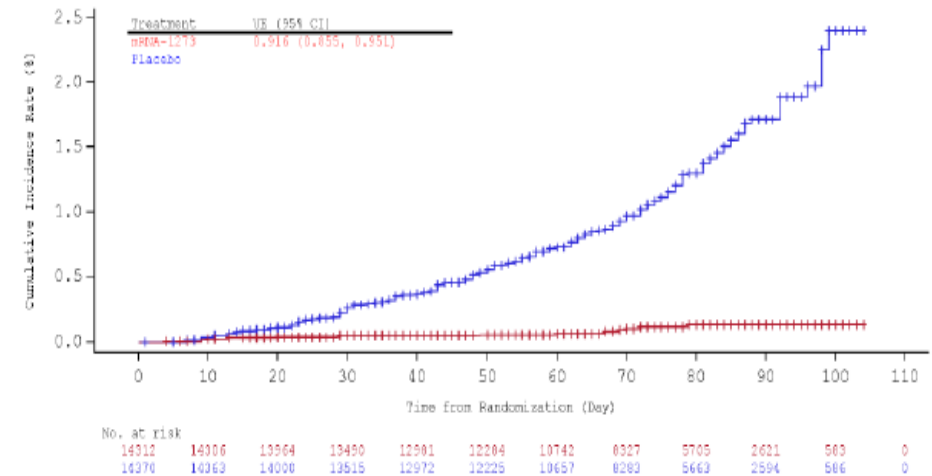


Figure 2. Cumulative Incidence Curves for the First COVID-19 Occurrence After Randomization, MITT Set



Moderna:

- Enregistrement : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04470427?term=mRNA-1273&draw=2>
- Article NEJM : <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2035389>
- FDA Emergency Use (slides résumées) 17/12/2020 : <https://www.fda.gov/media/144583/download>
- FDA briefing doc : 17/12/2020 : <https://www.fda.gov/media/144434/download>

Pfizer:

Enregistrement : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04368728?term=pfizer&cond=Covid19&draw=2>
FDA briefing doc 10/12/2020 : <https://www.fda.gov/media/144246/download>
<https://www.fda.gov/media/144325/download>
<https://www.fda.gov/media/144434/download>

AZ :

Enregistrement : <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?recrs=&cond=&term=AZD1222&cntry=&state=&city=&dist>
Publication The Lancet 08/12/2020 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)32661-1/fulltext?dgcid=etoc-edschoice_email_tlcoronavirus20](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)32661-1/fulltext?dgcid=etoc-edschoice_email_tlcoronavirus20)
MHRA report 23/02/2021 :
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/963928/UKPAR_COVID_19_Vaccine_AstraZeneca_23.02.2021.pdf

CDC - COVID-19 Emergency Meeting : 27/01/2021
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-01/02-COVID-Villafana.pdf>

J&J :

Enregistrement : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04505722?term=Ad26.COV2.S&draw=2&rank=3>
Protocole : <https://www.jnj.com/coronavirus/ensemble-1-study-protocol>
Advisory Committee on Immunization Practices CDC :
28/02/2021 <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2021-02/28-03-01/02-COVID-Douoguih.pdf>
FDA Briefing document 26/02/2021 : www.fda.gov/media/146217/download
FDA Sponsor briefing addendum 26/02/2021 : www.fda.gov/media/146218/download

Résumé de toutes les études en cours : <https://covid19.trackvaccines.org/vaccines/>

EMA MODERNA

https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+40983312

EMA PFIZER

https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+42325700

EMA AZ

https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Substance%20High%20Level%20Code%22&P3=1+40995439

Suivi des effets indésirables **ANSM** :

<https://ansm.sante.fr/actualites/a-la-une>

Suivi des effets indésirables **CDC**

<https://vaers.hhs.gov/data.html>