

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Vaxzevria, suspension injectable
Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Il s'agit de flacons multidoses contenant 8 doses ou 10 doses de 0,5 mL par flacon (voir rubrique 6.5).

Une dose (0,5 mL) contient :

Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, non inférieur à $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses (Inf.U)

* Produit sur des cellules rénales embryonnaires humaines (human embryonic kidney, HEK) 293 génétiquement modifiées et par la technologie de l'ADN recombinant.

Ce produit contient des organismes génétiquement modifiés (OGM).

Excipients à effet notoire

Chaque dose (0,5 mL) contient environ 2 mg d'éthanol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

La suspension est incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque avec un pH de 6,6.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Vaxzevria est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgées de 18 ans et plus

Le schéma de vaccination par Vaxzevria comprend l'administration de deux doses distinctes de 0,5 mL chacune. La seconde dose doit être administrée entre 4 et 12 semaines (28 à 84 jours) après la première dose (voir rubrique 5.1).

Il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité de Vaxzevria avec d'autres vaccins COVID-19 pour compléter le schéma de vaccination. Les individus ayant reçu une première dose de Vaxzevria doivent recevoir une deuxième dose de Vaxzevria afin que le schéma de vaccination soit complet.

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Voir également la rubrique 5.1.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Vaxzevria chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Vaxzevria doit exclusivement être administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé dans la même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Pour les précautions à prendre avant d'administrer le vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant les modalités de manipulation et d'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Pour les individus qui ont présenté un syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT) suite à la vaccination par Vaxzevria (voir rubrique 4.2).

Personnes ayant déjà présenté des épisodes de syndrome de fuite capillaire (voir également rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'hypersensibilité ont été rapportés. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller le sujet vacciné en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin. Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. La seconde dose de vaccin ne doit pas être administrée chez les personnes ayant présenté une réaction anaphylactique après la première dose de Vaxzevria.

Réactions liées à l'anxiété

Des réactions liées à l'anxiété, dont des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir lors de la vaccination reflétant une réaction psychogène à

l'injection via l'aiguille. Il est important que des précautions soient prises pour éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

Affections concomitantes

La vaccination doit être reportée chez les personnes présentant une affection fébrile aiguë sévère ou une infection aiguë. Cependant, la présence d'une infection mineure et/ou d'une fièvre peu élevée ne doit pas retarder la vaccination.

Troubles de la coagulation

Syndrome thrombotique thrombocytopénique

Un syndrome thrombotique thrombocytopénique (STT), dans certains cas accompagnés de saignements, a été très rarement observé suite à la vaccination par Vaxzevria. Il s'agit de cas graves se présentant sous forme de thromboses veineuses concernant des localisations inhabituelles telles que des thromboses des sinus veineux cérébraux, des thromboses veineuses splanchniques ainsi que des thromboses artérielles, concomitantes à une thrombocytopénie. Certains cas ont eu une issue fatale. La majorité de ces cas est survenue dans les trois premières semaines suivant la vaccination.

Thrombocytopénie

Des cas de thrombocytopénie, y compris de thrombocytopénie immunitaire (TPI), ont été rapportés après l'administration de Vaxzevria, généralement au cours des quatre premières semaines suivant la vaccination. Très rarement, ils présentaient des taux très faibles de plaquettes (<20 000 par microlitre) et/ou étaient associés à des saignements. Certains de ces cas sont survenus chez des personnes ayant des antécédents de thrombocytopénie immunitaire. Des cas ayant eu une issue fatale ont été rapportés. Si une personne présente des antécédents de troubles thrombocytopéniques, tels qu'une thrombocytopénie immunitaire, le risque de survenue de faibles taux de plaquettes doit être pris en compte avant l'administration du vaccin et une surveillance des plaquettes est recommandée après la vaccination.

Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de thromboembolie et/ou de thrombocytopénie. Les personnes vaccinées doivent être informées de consulter immédiatement un médecin si elles développent des symptômes tels qu'un essoufflement, une douleur thoracique, un gonflement des jambes, une douleur au niveau des jambes ou une douleur abdominale persistante après la vaccination. En outre, toute personne présentant des symptômes neurologiques, notamment des maux de tête sévères ou persistants, une vision floue, une confusion ou des convulsions après la vaccination, ou présentant des saignements spontanés, des ecchymoses (pétéchies) à distance du site d'injection quelques jours après la vaccination, doit rapidement consulter un médecin.

Les personnes chez qui une thrombocytopénie a été diagnostiquée dans les trois semaines suivant la vaccination par Vaxzevria, doivent faire l'objet d'une recherche active de signes de thrombose. De même, les individus qui présentent une thrombose dans les trois semaines suivant la vaccination doivent être évalués pour une thrombocytopénie.

Le STT nécessite une prise en charge clinique spécialisée. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations en vigueur et/ou consulter des spécialistes (par exemple, des hématologues, des spécialistes de la coagulation) pour diagnostiquer et traiter cette affection.

Risque de saignements lié à l'administration par voie intramusculaire

Comme pour les autres injections par voie intramusculaire, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou présentant une thrombopénie ou tout autre trouble de la coagulation (telle que l'hémophilie) car un saignement ou une ecchymose peut survenir après une administration intramusculaire chez ces personnes.

Syndrome de fuite capillaire

Des cas très rares de syndrome de fuite capillaire (SFC) ont été rapportés dans les premiers jours suivant la vaccination par Vaxzevria. Des antécédents de SFC ont été signalés dans certains cas. Une issue fatale a été rapportée. Le SFC est un trouble rare caractérisé par des épisodes aigus d'oedème affectant principalement les membres, une hypotension, une hémococoncentration et une hypoalbuminémie. Les patients présentant un épisode aigu de SFC à la suite de la vaccination doivent faire l'objet d'un diagnostic et d'une prise en charge rapide. Un traitement en soin intensif est généralement justifié. Les personnes ayant des antécédents connus de SFC ne doivent pas être vaccinées avec ce vaccin. Voir également rubrique 4.3.

Evènements neurologiques

Des cas très rares de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été rapportés dans les suites d'une vaccination par Vaxzevria. Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes du SGB afin d'en confirmer le diagnostic et d'initier une prise en charge spécialisée associée à un traitement approprié et d'exclure d'autres causes.

Personnes immunodéprimées

L'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin n'ont pas été évaluées chez les sujets immunodéprimés, y compris ceux recevant un traitement immunosuppresseur. L'efficacité de Vaxzevria peut être diminuée chez les sujets immunodéprimés.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin n'est pas établie et est toujours en cours d'évaluation dans les essais cliniques.

Limites de l'efficacité du vaccin

Les sujets commencent à être protégés environ 3 semaines après la première dose de Vaxzevria. Néanmoins, ils ne seront pas protégés de façon optimale avant un délai de 15 jours suivant l'administration de la seconde dose.

Comme pour tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par Vaxzevria ne soient pas toutes protégées (voir rubrique 5.1).

Excipients

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 0,5 mL, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Ethanol

Ce vaccin contient 2 mg d'alcool (éthanol) par dose de 0,5 mL. La faible quantité d'alcool contenue dans ce vaccin n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'administration concomitante de Vaxzevria avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'expérience est limitée sur l'utilisation de Vaxzevria chez les femmes enceintes.

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement de l'embryon et du fœtus, la mise-bas ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

L'administration de Vaxzevria au cours de la grossesse doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

Le passage de Vaxzevria dans le lait maternel n'est pas connu.

Dans les études chez l'animal, un passage des anticorps anti-SARS-CoV-2 S par le lait maternel a été observé de la souris allaitante aux petits allaités (voir rubrique 5.3).

Fertilité

Les études chez l'animal n'indiquent pas d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Vaxzevria n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, certains des effets indésirables mentionnés dans la rubrique 4.8 peuvent altérer temporairement l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

La tolérance globale de Vaxzevria est basée sur une analyse des données combinées de quatre essais cliniques de phase I/II, II/III et III conduits au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, et des données d'un essai clinique supplémentaire de phase III conduit aux Etats-Unis, au Pérou et au Chili. Au moment de l'analyse, un total de 56 124 participants âgés de ≥ 18 ans avaient été randomisés et parmi eux, 33 869 ont reçu au moins une dose de Vaxzevria et 31 217 ont reçu 2 doses.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une sensibilité au site d'injection (68%), une douleur au site d'injection (58%), des céphalées (53%), de la fatigue (53%), des myalgies (44%), un malaise (44%), une fièvre (incluant un état fébrile [33%] et de la fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ([8%]), des frissons (32%), des arthralgies (27%) et des nausées (22%). La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée et se sont généralement résolus en quelques jours après la vaccination.

De très rares cas de syndrome thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés après la mise sur le marché dans les trois premières semaines suivant la vaccination (voir rubrique 4.4).

Suite à la vaccination par Vaxzevria, les personnes vaccinées peuvent présenter plusieurs effets indésirables survenant en même temps (par exemple, des myalgies/arthralgies, des céphalées, des frissons, de la fièvre et un malaise).

Par rapport à ceux signalés avec la première dose, les effets indésirables rapportés après la seconde dose étaient d'intensité plus légère et de fréquence moindre.

La réactogénicité était généralement d'intensité plus légère et rapportée moins fréquemment dans la population des adultes âgés (≥ 65 ans).

Le profil de tolérance était cohérent chez les participants avec ou sans preuve préalable d'infection par le SARS-CoV-2 à l'inclusion.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur une analyse des données de cinq essais cliniques ayant inclu des participants ≥ 18 ans (données combinées de quatre essais cliniques conduits au Royaume-Uni, au Brésil et en Afrique du Sud, et données d'un essai clinique conduit aux États-Unis, au Pérou et au Chili) et sur des données issues de l'expérience post-autorisation conditionnelle.

Les effets indésirables (EI) sont classés par classe de systèmes d'organes (System Organ Class, SOC) MedDRA. Les fréquences d'apparition des effets indésirables sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) ; dans chaque SOC, les termes préférentiels sont classés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables du médicament

SOC MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombocytopénie ^a
	Peu fréquent	Lymphadénopathie
	Fréquence indéterminée	Thrombocytopénie immunitaire ^b
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Anaphylaxie Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Peu fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ^c
	Peu fréquent	Etourdissements Somnolence Léthargie
	Rare	Paralysie faciale ^d
	Très rare	Syndrome de Guillain-Barré
Affections vasculaires	Très rare	Syndrome thrombotique thrombocytopénique ^e
	Fréquence indéterminée	Syndrome de fuite capillaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Vomissements Diarrhées
	Peu fréquent	Douleurs abdominales
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Hyperhidrose Prurit Eruption cutanée Urticaire
	Fréquence indéterminée	Angio-œdème

SOC MedDRA	Fréquence	Effets indésirables
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgies Arthralgies

	Fréquent	Douleurs dans les extrémités
	Peu fréquent	Spasmes musculaires
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Sensibilité au site d'injection, Douleur, Chaleur, Prurit, Ecchymoses ^f Fatigue Malaise Etat fébrile Frissons
	Fréquent	Gonflement au site d'injection, Erythème, Fièvre ^g Maladie pseudo-grippale Asthénie

^a Au cours des essais cliniques, une thrombocytopénie légère transitoire a été fréquemment rapportée (voir rubrique 4.4).

^b Des cas ont été rapportés après la mise sur le marché (voir également rubrique 4.4)

^c Les céphalées incluent la migraine (peu fréquent)

^d Basé sur les données de l'essai clinique conduit aux États-Unis, au Pérou et au Chili. Au cours de la période de suivi de la sécurité jusqu'au 05 mars 2021, une paralysie faciale (ou paralysie) a été rapportée chez cinq participants du groupe Vaxzevria. Elle est apparue 8 et 15 jours après la première dose et 4, 17 et 25 jours après la deuxième dose. Tous les événements ont été rapportés comme étant sans gravité. Aucun cas de paralysie faciale n'a été rapporté dans le groupe placebo.

^e Des cas sévères et très rares de syndrome thrombotique thrombocytopénique ont été rapportés après la mise sur le marché du vaccin. Il s'agissait de thromboses veineuses telles que des thromboses du sinus veineux cérébral, des thromboses veineuses splanchniques, ainsi que des thromboses artérielles (voir rubrique 4.4).

^f Les ecchymoses au site d'injection incluent un hématome au site d'injection (peu fréquent)

^g Fièvre mesurée $\geq 38^{\circ}\text{C}$

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#) en précisant le numéro de lot, s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de traitement spécifique en cas de surdosage en Vaxzevria. En cas de surdosage, le sujet doit être surveillé et recevoir un traitement symptomatique approprié.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

Vaxzevria est un vaccin monovalent composé d'un vecteur adénoviral recombinant de chimpanzé non répliquatif (ChAdOx1) codant pour la glycoprotéine S du SARS-CoV-2. La partie immunogène S du SARS-CoV-2 dans le vaccin est exprimée dans la conformation trimérique de pré-fusion ; la séquence codante n'a pas été modifiée afin de stabiliser la protéine S exprimée dans la conformation de pré-fusion. Après administration, la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 est exprimée localement, stimulant une réponse immunitaire avec production d'anticorps neutralisants et une immunité cellulaire, qui peuvent contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique

Analyse des données de l'étude D8110C00001

L'efficacité clinique de Vaxzevria a été évaluée sur la base d'une analyse de l'étude D8110C00001 : une étude de phase III randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, conduite aux Etats-Unis, au Pérou et au Chili. L'étude excluait les participants présentant une maladie cardiovasculaire, gastro-intestinale, hépatique, rénale, endocrinienne/métabolique et neurologique grave et/ou non contrôlée, ainsi que ceux présentant une immunosuppression grave, les femmes enceintes et les participants ayant des antécédents connus d'infection par le SARS CoV-2.

Il est prévu que tous les participants soient suivis jusqu'à 12 mois, afin d'évaluer l'efficacité contre la maladie COVID-19.

Les participants âgés de ≥ 18 ans ont reçu deux doses (5×10^{10} particules virales par dose correspondant à au moins $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses) de Vaxzevria (N=17 662) ou d'un placebo salin (N=8 550), administrées par injection IM au jour 1 et au jour 29 (-3 à +7 jours). L'intervalle médian entre les doses était de 29 jours et la majorité des participants (95,7 % et 95,3 % respectivement dans le groupe Vaxzevria et le groupe placebo) ont reçu la deuxième dose ≥ 26 à ≤ 36 jours après la dose 1.

Les données démographiques initiales étaient bien équilibrées dans les groupes Vaxzevria et placebo. Parmi les participants ayant reçu Vaxzevria, 79,1% étaient âgés de 18 à 64 ans (dont 20,9% âgés de 65 ans ou plus) et 43,8% des sujets étaient des femmes. Parmi les sujets randomisés, 79,3 % étaient Caucasiens, 7,9 % étaient Noirs ou Afro-Américains, 4,2 % étaient Asiatiques, 4,2 % étaient Amérindiens ou originaires de l'Alaska. Au total, 10 376 (58,8 %) participants présentaient au moins une comorbidité préexistante, définie comme suit : maladie rénale chronique, maladie pulmonaire obstructive chronique, baisse de l'immunité en raison d'une transplantation d'organe solide, antécédents d'obésité (IMC > 30), problèmes cardiaques graves, maladie drépanocytaire, diabète de type 1 ou 2, asthme, démence, maladies cérébrovasculaires, fibrose kystique, hypertension artérielle, maladie du foie, fibrose pulmonaire, thalassémie ou antécédents de tabagisme. Au moment de l'analyse, la durée médiane du suivi après la deuxième dose était de 61 jours.

La détermination finale des cas de COVID-19 a été réalisée par un comité d'adjudication. L'efficacité globale du vaccin et l'efficacité par principaux groupes d'âge sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 - Efficacité de Vaxzevria contre la maladie symptomatique COVID-19 dans l'étude D8110C00001

	Vaxzevria			Placebo			Efficacité du vaccin % (IC 95 %) ^b
	N	Nombre de cas ^a de COVID-19, n (%)	Taux d'incidence de COVID-19 pour 1.000 personnes-années	N	Nombre de cas ^a de COVID-19, n (%)	Taux d'incidence de COVID-19 pour 1.000 personnes-années	
Globale (âge ≥ 18 ans)	17 662	73 (0,4)	35,69	8 550	130 (1,5)	137,23	74,0 (65,3 ; 80,5)
Âge de 18 à 64 ans	13 966	68 (0,5)	40,47	6 738	116 (1,7)	148,99	72,8 (63,4 ; 79,9)
Âge ≥ 65 ans	3 696	5 (0,1)	13,69	1 812	14 (0,8)	82,98	83,5 (54,2 ; 94,1)

N = Nombre de sujets inclus dans chaque groupe; n = Nombre de sujets ayant un évènement confirmé

IC = Intervalle de confiance

^a COVID-19 symptomatique nécessitant une réaction en chaîne par polymérase - transcriptase inverse (RT-PCR) positive et au moins 1 signe ou symptôme respiratoire, ou au moins 2 autres signes ou symptômes systémiques, tels que définis dans le protocole.

^b Les intervalles de confiance n'ont pas été ajustés pour la multiplicité.

Les formes sévères ou critiques de la COVID-19 symptomatique ont été évaluées en tant que critère secondaire. Parmi tous les participants inclus dans la population per protocole, aucun cas de COVID-19 symptomatique sévère ou critique n'a été rapporté dans le groupe vacciné, contre 8 cas dans le groupe placebo. Il y a eu 9 cas d'hospitalisation, incluant les 8 cas jugés comme étant des cas de COVID-19 symptomatiques sévères ou critiques, et un cas supplémentaire dans le groupe vaccin. La majorité des cas COVID-19 symptomatiques sévères ou critiques ne remplissaient que le critère de saturation en oxygène (SpO₂) de la forme sévère de la maladie (≤ 93 % à l'air ambiant).

Chez les personnes présentant ou non des signes d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, l'efficacité vaccinale de Vaxzevria (≥ 15 jours après la deuxième dose) était de 73,7 % (IC 95 % : 63,1 ; 80,1) ; avec 76 (0,4 %) vs 135 (1,5 %) cas de COVID-19 respectivement dans le groupe Vaxzevria (N=18 563) et le groupe placebo (N=9 031).

Les participants présentant une ou plusieurs comorbidités et ayant reçu Vaxzevria (≥ 15 jours après la deuxième dose) ont présenté une efficacité de 75,2 % (IC 95 % : 64,2 ; 82,9) et les participants sans comorbidités ont présenté une efficacité vaccinale de 71,8 % (IC 95 % : 55,5, 82,1).

Analyse des données combinées des études COV002 et COV003

L'efficacité clinique de Vaxzevria a été évaluée sur la base d'une analyse des données combinées de deux essais randomisés, contrôlés, en aveugle, en cours : une étude de phase II/III, COV002, conduite chez des adultes âgés de ≥ 18 ans (y compris des personnes âgées) au Royaume-Uni et une étude de phase III, COV003, conduite chez des adultes âgés de ≥ 18 ans (y compris des personnes âgées) au Brésil. Ces études ont exclu les participants présentant une maladie sévère et/ou non contrôlée cardiovasculaire, gastro-intestinale, hépatique, rénale, endocrinienne/métabolique et neurologique ; de même que les personnes sévèrement immunodéprimées, les femmes enceintes et les participants ayant un antécédent connu d'infection au SARS-CoV-2. Les vaccins contre la grippe pouvaient être administrés 7 jours avant ou après l'une des doses de Vaxzevria. Il était prévu que tous les participants soient suivis sur une durée maximale de 12 mois afin d'évaluer la tolérance et l'efficacité contre la maladie COVID-19.

Dans l'analyse des données combinées pour l'efficacité, les participants âgés de ≥ 18 ans ont reçu deux doses (5×10^{10} particules virales par dose correspondant à une quantité non inférieure à $2,5 \times 10^8$ unités infectieuses) de Vaxzevria (N = 6 106) ou du produit témoin (vaccin anti-méningococcique ou sérum physiologique) (N = 6 090), administrées par injection IM.

En raison de contraintes logistiques, l'intervalle entre la dose 1 et la dose 2 allait de 3 à 23 semaines (21 à 159 jours), avec 86,1 % des participants ayant reçu les 2 doses dans un intervalle de 4 à 12 semaines (28 à 84 jours).

Les données démographiques initiales étaient bien équilibrées entre le groupe Vaxzevria et le groupe témoin. Dans l'analyse des données combinées, parmi les participants ayant reçu Vaxzevria à un intervalle de doses compris entre 4 et 12 semaines, 87,0 % étaient âgés de 18 à 64 ans (et 13,0 % âgés de 65 ans ou plus dont 2,8 % âgés de 75 ans ou plus) ; 55,1 % des sujets étaient des femmes ; 76,2 % étaient Caucasiens, 6,4 % étaient Noirs ou Afro-Américains et 3,4 % étaient Asiatiques. Au total, 2 068 (39,3 %) participants présentaient au moins une comorbidité préexistante (définie par un IMC ≥ 30 kg/m², un trouble cardiovasculaire, une maladie respiratoire ou un diabète). Au moment de l'analyse, la durée de suivi médiane après la deuxième dose était de 78 jours.

La détermination finale des cas de COVID-19 a été réalisée par un comité d'adjudication, qui a également évalué la sévérité de la maladie d'après l'échelle de progression clinique de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Au total, 218 participants ont présenté une COVID-19 à SARS-CoV-2 confirmée virologiquement apparue ≥ 15 jours après la seconde dose avec au moins un symptôme de la COVID-19 (fièvre confirmée (définie par une température $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), toux, essoufflement, anosmie ou agueusie) et sans preuve d'infection antérieure par le SARS-CoV-2. Vaxzevria a significativement diminué l'incidence de la COVID-19 par rapport au groupe témoin (voir Tableau 3).

Tableau 3 Efficacité de Vaxzevria contre la COVID-19^a des études COV002 et COV003

Population	Vaxzevria		Produit témoin		Efficacité vaccinale en % (IC 95 %) ^b
	N	Nombre de cas de COVID-19 ^b , n (%)	N	Nombre de cas de COVID-19 ^b , n (%)	
<i>Schéma de vaccination homologué</i>					
4-12 semaines (28 à 84 jours)	5 258	64 (1,2)	5 210	154 (3,0)	59,5 (45,8 ; 69,7)

N = Nombre de sujets inclus dans chaque groupe ; n = Nombre de sujets présentant un événement confirmé ; IC = Intervalle de Confiance.

^a Le critère d'efficacité de l'étude était basé sur les cas de COVID-19 confirmés chez les sujets âgés de 18 ans et plus, séronégatifs à l'inclusion, ayant reçu deux doses et participant toujours à l'étude ≥ 15 jours après la seconde dose.

^b IC non ajusté en fonction de la multiplicité.

L'efficacité du vaccin était de 62,6 % (IC 95 % : 50,9 ; 71,5) chez les participants ayant reçu les deux doses recommandées quel que soit l'intervalle entre les administrations (allant de 3 à 23 semaines), dans une analyse pré-spécifiée.

En ce qui concerne les hospitalisations pour la COVID-19 (grade de sévérité OMS ≥ 4), il n'y a eu aucun cas d'hospitalisation pour la COVID-19 (0,0 % ; N = 5 258) chez les participants ayant reçu deux doses de Vaxzevria (≥ 15 jours après la deuxième dose) contre 8 (0,2 % ; N = 5 210) dans le groupe témoin, y compris un cas sévère (grade de sévérité OMS ≥ 6) rapporté dans le groupe témoin. Chez tous les participants ayant reçu au moins une dose, à partir de 22 jours après la première dose, il n'y a eu aucun cas d'hospitalisation pour la COVID-19 (0,0 % ; N = 8 032) chez les participants ayant reçu Vaxzevria, en comparaison à 14 (0,2 % ; N = 8 026), y compris un décès, rapportés chez ceux qui avaient reçu le produit témoin.

Les participants qui avaient une ou plusieurs comorbidités ont présenté une efficacité vaccinale de 58,3 % (IC 95 % : 33,6 ; 73,9) ; 25 (1,2 %) vs 60 (2,9 %) cas de COVID-19 pour Vaxzevria (N = 2 068) et le produit témoin (N = 2 040), respectivement ; ce qui était similaire à l'efficacité vaccinale observée dans l'ensemble de la population.

Les données indiquent que la protection commence environ 3 semaines après la première dose du vaccin. Une deuxième dose doit être administrée à un intervalle de 4 à 12 semaines après la première dose (voir rubrique 4.4).

Personnes âgées

L'étude D8110C00001 a évalué l'efficacité de Vaxzevria chez 5 508 personnes âgées de ≥ 65 ans ; 3 696 ont reçu Vaxzevria et 1 812 ont reçu un placebo. L'efficacité de Vaxzevria chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18-64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Vaxzevria dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour la prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et ce RCP sera mis à jour si nécessaire.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude de toxicité à doses répétées chez la souris, l'administration IM de Vaxzevria a été bien tolérée. Une inflammation mixte et/ou à cellules mononucléaires a été observée dans les tissus sous-cutanés et les muscles squelettiques des sites d'administration et du nerf sciatique adjacent conformément aux résultats attendus après l'injection IM de vaccins. Aucune observation n'a été constatée au niveau des sites d'administration ou des nerfs sciatiques à la fin de la période de récupération, ce qui indique une guérison complète de l'inflammation liée à Vaxzevria.

Génotoxicité/Cancérogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de cancérogénicité n'a été réalisée. Il n'est pas attendu que les composants du vaccin présentent un potentiel génotoxique.

Toxicité de la reproduction

Dans une étude de toxicité pour la reproduction et le développement, Vaxzevria n'a pas induit de toxicité pour la mère ou le développement après une exposition maternelle pendant les périodes de pré accouplement, de gestation ou de lactation. Dans cette étude, des anticorps maternels détectables anti-glycoprotéine S du SARS-CoV-2 induits par le vaccin étaient transférés aux fœtus et aux petits allaités indiquant respectivement un passage placentaire et par le lait maternel. Aucune donnée propre à Vaxzevria n'est disponible sur l'excrétion du vaccin dans le lait maternel.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Chlorure de magnésium hexahydraté
Polysorbate 80 (E 433)
Éthanol
Saccharose
Chlorure de sodium
Édétate disodique (dihydraté)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

6 mois au réfrigérateur (2°C - 8°C)

Les informations suivantes sont destinées à guider les professionnels de santé uniquement en cas d'excursion de température temporaire imprévue. Il ne s'agit pas de conditions de conservation ou de transport recommandées.

La durée de conservation des flacons non ouverts inclut les excursions imprévues suivantes à partir d'une conservation réfrigérée (2°C - 8°C) pour une période unique de :

- 12 heures jusqu'à 30°C
- 72 heures jusqu'à -3°C

Les flacons non ouverts doivent toujours être remis au réfrigérateur (2°C - 8°C) après une excursion de température.

La survenue d'une excursion de température pour des flacons non ouverts n'a pas d'incidence sur les conditions de conservation des flacons après leur première ouverture (première perforation du flacon).

Flacon ouvert

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures lorsque le flacon est conservé à des températures allant jusqu'à 30°C et pendant 48 heures lorsqu'il est conservé au réfrigérateur (2°C – 8°C). Passé ce délai, le flacon doit être jeté. Ne pas le conserver à nouveau au réfrigérateur après stockage hors du réfrigérateur.

Cependant, un flacon ouvert peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant un maximum de 48 heures s'il est immédiatement remis au réfrigérateur après chaque prélèvement.

D'un point de vue microbiologique, le vaccin doit être utilisé immédiatement après la première ouverture. Si le vaccin n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C - 8°C).

Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon multidose

Flacon de 8 doses

4 mL de suspension dans un flacon de 8 doses (verre transparent de type I) avec bouchon (élastomère avec capsule en aluminium). Chaque flacon contient 8 doses de 0,5 mL. Boîtes de 10 flacons multidoses.

Flacon de 10 doses

5 mL de suspension dans un flacon de 10 doses (verre transparent de type I) avec bouchon (élastomère avec capsule en aluminium). Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 mL. Boîtes de 10 flacons multidoses.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Modalités de manipulation et d'administration

Ce vaccin doit être manipulé par un professionnel de santé utilisant une technique d'asepsie rigoureuse pour garantir la stérilité de chaque dose.

N'utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Un flacon multidose non ouvert doit être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C). Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Le vaccin doit être inspecté visuellement avant l'administration pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. Vaxzevria est une suspension incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque. Jeter le flacon si la suspension a une coloration anormale ou si des particules visibles sont observées. Ne pas secouer. Ne pas diluer la suspension.

Ce vaccin ne doit pas être mélangé dans une même seringue avec d'autres vaccins ou médicaments.

Le schéma vaccinal de Vaxzevria consiste en l'administration de 2 doses distinctes de 0,5 mL chacune. La seconde dose doit être administrée entre 4 et 12 semaines après la première dose. Les individus ayant reçu une première dose de Vaxzevria doivent recevoir une seconde dose de ce même vaccin afin que le schéma de vaccination soit complet.

Chaque dose de vaccin de 0,5 mL est prélevée à l'aide d'une seringue pour injection afin d'être administrée par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Utiliser une nouvelle aiguille pour l'administration, lorsque cela est possible.

Il est normal qu'il reste du liquide dans le flacon après le prélèvement de la dernière dose. Un sur-remplissage est inclus dans chaque flacon afin d'assurer que 8 doses (flacon de 4 mL) ou 10 doses (flacon de 5 mL) de 0,5 mL puissent être prélevées. Ne pas regrouper les résidus de vaccin provenant de plusieurs flacons. Jeter tout vaccin non utilisé.

Dès lors que le flacon est ouvert (premier prélèvement à l'aide d'une aiguille) il doit être utilisé dans les 6 heures en cas de conservation à des températures allant jusqu'à 30°C. Passé ce délai, le flacon doit être jeté. Ne pas le conserver à nouveau au réfrigérateur.

Cependant, un flacon ouvert peut être conservé au réfrigérateur (2°C - 8°C) pendant un maximum de 48 heures s'il est immédiatement remis au réfrigérateur après chaque prélèvement.

Élimination

Tout vaccin non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les déchets pharmaceutiques. Les surfaces sur lesquelles du vaccin a potentiellement été renversé doivent être désinfectées avec un désinfectant ayant une activité virucide contre les adénovirus.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1529/001	10 flacons multidoses (8 doses par flacon)
EU/1/21/1529/002	10 flacons multidoses (10 doses par flacon)

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 janvier 2021

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>