



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre la Covid-19


Place du vaccin Nuvaxovid dans
la stratégie de rappel

Validé par le Collège le décembre 2022

déc. 2022

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Ministère de la santé et la prévention
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Marie GEORGET, adjointe au chef de service
Auteurs	Karine PETITPREZ, Diane LASTENNET et Nadia NAOUR Cheffes de projet, sous la responsabilité de Andrea LASSERRE et Clément PIEL, adjoints à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe de service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Conflits d'intérêts	Les membres de la Commission Technique de Vaccination (CTV) ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres de la CTV ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
Validation	Version du 1er décembre 2022
Actualisation	
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – décembre 2022 – ISBN :

Sommaire

Synthèse	5
Introduction	9
1. Informations générales sur le vaccin	11
1.1. Caractéristiques du vaccin	11
1.1.1. Classification	11
1.1.2. Présentations et technique d'administration du vaccin	11
1.1.3. Conservation	11
1.2. Autorisation de mise sur le marché	11
1.2.1. Indications	11
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	12
1.2.3. Contre-indications	12
1.2.4. Précautions d'emploi	12
1.2.5. Co-administration	13
1.2.6. Interchangeabilité	13
2. Présentation des données disponibles	14
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Nuvaxovid (NVX-CoV2373)	14
2.1.1. Dose de rappel homologue chez l'adulte	14
2.1.2. Dose de rappel hétérologue chez l'adulte	15
2.2. Données relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte	15
2.2.1. Données d'immunogénicité relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte	16
2.2.2. Données de tolérance relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte	17
2.2.2.1. Événements indésirables sollicités	17
2.2.2.2. Événements indésirables non sollicités	18
2.2.2.3. Événements indésirables graves	19
2.2.2.4. Décès	19
2.2.2.5. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	19
2.3. Données relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte	19
2.3.1. Données d'immunogénicité	20
2.3.2. Données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte	22
2.3.2.1. Événements indésirables sollicités	22
2.3.2.2. Événements indésirables non sollicités	22
2.4. Autres informations disponibles	23
2.4.1. Bhiman <i>et al.</i>	23
2.4.2. COV-BOOST : analyses à trois mois	24

2.5. Recommandations internationales	24
2.6. Etudes en cours et à venir	25
2.7. Limites de données et données manquantes	25
Conclusion	27
Table des annexes	30
Références bibliographiques	36
Abréviations et acronymes	38

Synthèse

Depuis le 19 septembre 2022, la HAS recommande l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes de plus de 60 ans, à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables¹. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Dans le contexte épidémique actuel marqué par la prédominance du sous-variant BA.5, la HAS recommande que le rappel vaccinal se fasse préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé². Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) développé par le laboratoire américain NOVAVAX, fait partie de cette liste. Il s'agit d'un vaccin à protéine recombinante (vaccin NVX-CoV2373) qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 sauvage (souche Wuhan) associée à l'adjuvant Matrix-M. En janvier 2022, la HAS avait recommandé d'utiliser ce vaccin dans la stratégie vaccinale en primovaccination chez l'adulte, en tant qu'outil supplémentaire, basé sur l'utilisation d'une protéine recombinante, technologie ayant fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans la production d'anciens vaccins, pouvant contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national³. Dans ce cadre, le vaccin Nuvaxovid (Novavax) peut être utilisé en primovaccination chez les personnes qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm⁴.

L'objectif des présentes recommandations est de déterminer la place du vaccin NVX-CoV2373 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnel (AMMc) délivrée par l'EMA (procédure centralisée) en Europe pour la primovaccination chez l'adulte le 20/12/2021⁵ : « le vaccin NVX-CoV2373 est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-

¹ Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19

² La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

³ Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309579/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-nvx-cov2373

⁴ Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0014/AC/SESPEV du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318200/fr/avis-n2022-0014/ac/sespev-du-17-fevrier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-du-vaccin-janssen-dans-strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19

⁵ European Medicines Agency. Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf

2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude ou des études pivots et la présentation des résultats.

- L'extension de l'indication du vaccin Nuvaxovid en dose de rappel, homologue ou hétérologue, chez l'adulte octroyée le 01/09/2022⁶.
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de nanoparticules de protéines Spike (S) recombinantes du SARS-CoV-2 et de l'adjuvant à base de saponine Matrix-M. Ces deux composants provoquent des réponses immunitaires des lymphocytes B et T contre la protéine S (du virus sauvage), y compris des anticorps neutralisants. Ce vaccin est administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 3 semaines et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé 9 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C.
- Une dose de rappel de Nuvaxovid (0,5 mL) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après la première série de Nuvaxovid chez les individus de 18 ans et plus (dose de rappel homologue ou hétérologue).

Chez des adultes de 18 ans et plus après une dose de rappel homologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373, dans deux essais de phase 2, qui montrent :

- une réponse immunitaire robuste dirigée contre la souche historique Wuhan (en termes d'IgG sériques anti-protéine S, d'anticorps neutralisant et d'anticorps inhibiteur de la liaison au récepteur hACE2) 28 jours ou 35 jours après l'injection selon les études, comparativement à la *baseline* et au pic de réponse observée après la primovaccination. Cette réponse était également observée chez des personnes vivant avec le VIH âgées de 18 à 64 ans.
- une augmentation de la réponse humorale vis-à-vis de différents variants, et notamment vis-à-vis des variants Delta et Omicron BA.1.
- une bonne tolérance avec des effets indésirables les plus courants similaires à ceux rapportés en primovaccination. Ces effets sont généralement légers ou modérés et s'améliorent quelques jours après la vaccination.

Chez des adultes de 18 ans et plus après une dose de rappel hétérologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373, dans deux essais de phase 2, qui montrent :

- Les données sur l'interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et Cov-Boost (rappel) qui suggèrent qu'il est possible d'utiliser NVX-CoV2373 après Vaxzevria (que ce soit en primovaccination ou en rappel) et après Comirnaty (en rappel uniquement). Aucune information n'est disponible à ce jour sur l'intérêt d'une vaccination hétérologue avec NVX-CoV2373 (que ce soit pour compléter la primovaccination ou pour le rappel) chez les personnes vaccinées avec Janssen ou Spikevax.
- Les données d'incidence cumulée dans l'essai de phase 3 aux États-Unis et au Mexique suggérant que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection ; la durée de protection ne peut pas être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines).
- Les données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte de 30 ans et plus montrent une bonne tolérance dans son ensemble. Les profils de réactogénicité des événements indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel étaient généralement similaires pour tous les vaccins Covid-19 utilisés, bien que les sujets

⁶ European Medicines Agency. Nuvaxovid. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>

ayant été vaccinés avec la dose complète de NVX-CoV2373 semblaient avoir un profil plus favorable. La réactogénicité était plus élevée chez les participants âgés entre 30 et 69 ans comparés à ceux âgés de 70 ans et plus.

- L'absence de données d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immunodéprimées, et les femmes enceintes et allaitantes, l'absence de données d'efficacité sur les formes asymptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et sur les infections par les VOC/VOI ayant émergé après la fin du suivi dans les essais, en particulier les sous-variants d'Omicron qui circulent actuellement en France.

Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie vaccinale de primovaccination contre la Covid-19

La HAS conclut à une efficacité du vaccin NVX-CoV2373 contre les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2, en particulier contre les formes sévères, l'efficacité restant toutefois à confirmer sur le long terme, sur la transmission et sur les sous-variants Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais susmentionnés).

Primovaccination

La HAS rappelle que **le vaccin Nuvaxovid (Novavax) peut être utilisé en primovaccination** chez les personnes de 18 ans et plus **qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm.**

La HAS précise que le schéma de primovaccination du vaccin Nuvaxovid repose sur l'administration de 2 doses espacées de 3 semaines.

Dose de rappel

La HAS estime que les données disponibles permettent d'envisager **l'utilisation en rappel du vaccin NVX-CoV2373 chez des sujets primovaccinés de plus de 18 ans** avec le même vaccin (rappel homologue), ainsi qu'avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral (rappel hétérologue) **en alternative aux vaccins à ARNm bivalents seulement chez les sujets qui ne souhaitent ou ne peuvent plus recevoir un vaccin à ARNm.** La HAS recommande que la campagne de rappel actuellement en cours **soit réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

Interchangeabilité du vaccin Nuvaxovid

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de Nuvaxovid avec les autres vaccins contre la COVID-19 pour terminer le schéma de primovaccination. Les personnes qui ont reçu une première dose de Nuvaxovid doivent recevoir la deuxième dose de Nuvaxovid pour compléter leur schéma de vaccination.

Co-administration du vaccin Nuvaxovid et d'autres vaccins

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une sous-étude d'essai clinique exploratoire (voir paragraphe 1.2.5).

La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque Nuvaxovid était administré concomitamment avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de

cette observation n'est pas connue. La HAS considère que la co-administration de Nuvaxovid avec un vaccin antigrippe n'est pas contre-indiquée.

L'administration concomitante de Nuvaxovid et d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Recommandations particulières

Chez la femme enceinte

Dans l'attente de données complémentaires avec le vaccin NVX-CoV2373, la HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) pour la vaccination des femmes enceintes.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des données de pharmacovigilance et des données observationnelles.

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrière et des mesures de distanciation sociale, y compris après la vaccination.

Introduction

La HAS a pour mission de participer à l'élaboration de la politique de vaccination et d'émettre des recommandations vaccinales, y compris en urgence à la demande du ministre chargé de la santé (article L.161-37 du CSS).

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la Covid-19 et la tension sur le système de santé. De ce fait, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain⁷.

Depuis le 19 septembre 2022, la HAS recommande l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes âgées de plus de 60 ans et à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris le personnel soignant (1). La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément aux recommandations de la HAS et à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé⁸. Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) développé par le laboratoire américain NOVAVAX, fait partie de cette liste. Il s'agit d'un vaccin à protéine recombinante (vaccin NVX-CoV2373) qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 sauvage (souche Wuhan) associée à l'adjuvant Matrix-M. Il a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 20/12/2021 (2) pour la primovaccination chez l'adulte. Il est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus. Cette AMM a été étendue en dose de rappel, homologue ou hétérologue chez l'adulte le 01/09/2022 (3). En janvier 2022, la HAS avait recommandé d'utiliser ce vaccin dans la stratégie vaccinale en primovaccination chez l'adulte, en tant qu'outil supplémentaire, pouvant contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national (4). La HAS a rappelé que le vaccin Nuvaxovid (Novavax) peut être utilisé en primovaccination chez les personnes qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm (5).

⁷ Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19

⁸ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

Cette nouvelle recommandation de la HAS prend en compte les données relatives au rappel homologe et hétérologue chez l'adulte de 18 ans et plus. Elle s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron. Au 7 novembre 2022, BA.5 (tous sous-lignages confondus) représentait 93 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S45. Parmi ces sous-lignages, la détection du sous-lignage BQ.1.1 continue d'augmenter, avec 39 % des séquences interprétables au cours de l'enquête Flash S45 (vs 29 % pour l'enquête Flash S43) (6). En parallèle, au 21 novembre, 82,7 % des 65 ans et plus avaient reçu au moins une dose de rappel. Par ailleurs, depuis la mise à disposition des vaccins adaptés au variant Omicron, 8,6 % des 60-79 ans et 9,7 % des 80 ans et plus avaient reçu un rappel avec l'un de ces vaccins.

Dans ce contexte, la mise à disposition d'un vaccin supplémentaire contre la Covid-19, basé sur une technologie différente des vaccins actuellement recommandés, peut constituer un outil complémentaire pour la campagne de vaccination.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie vaccinale de rappel actuelle contre la Covid-19. La méthode de travail est indiquée en Annexe 1.

1. Informations générales sur le vaccin

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin NVX-CoV2373 est composé de protéines Spike (S) recombinantes du SARS-CoV-2 (souche Wuhan) incluant la zone transmembranaire. Produites dans des cellules d'insecte (issues de larves de la noctuelle américaine du maïs, *Spodoptera frugiperda*) infectées par un baculovirus recombinant, cette protéine est légèrement modifiée pour que le site de clivage polybasique situé entre les deux sous-unités de la protéine S soit stable. La protéine S reste ainsi immobilisée dans sa conformation de « pré-fusion » avec la cellule cible. Cette protéine recombinante est thermostable, résistante à la protéolyse, et a une haute affinité au récepteur humain hACE2 (7, 8).

La partie transmembranaire de ces protéines est insérée dans des « nanoparticules lipidiques » formant des « rosettes » portant chacune quelques copies de la protéine S qui sont ainsi « présentées » aux cellules immunitaires d'une manière proche de celle obtenue avec le virus du SARS-CoV-2.

À cette construction est ajouté l'adjuvant à base de saponine Matrix-M, développé par Novavax. Les saponines sont extraites de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria*. L'ajout de l'adjuvant Matrix-M facilite l'activation des cellules du système immunitaire inné. Le vaccin induit des réponses immunitaires via l'activation des lymphocytes B et T contre la protéine S, avec production d'anticorps neutralisants, qui contribuent à la protection contre la Covid-19.

1.1.2. Présentations et technique d'administration du vaccin

Le vaccin Nuvaxovid est disponible en suspension pour injection sous forme de flacon multidose prêt à l'emploi. Chaque flacon multidose permet d'administrer 10 doses de 0,5 mL.

Chaque dose contient 5 microgrammes (μg) de protéine Spike recombinante de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M contenant 50 μg de *Quillaja saponaria molina*.

Une dose de rappel de Nuvaxovid (0,5 mL) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après le schéma de primovaccination par Nuvaxovid chez les individus de 18 ans et plus (dose de rappel homologue).

1.1.3. Conservation

Le flacon non ouvert peut être conservé 9 mois entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. Il est stable jusqu'à 12 heures à 25 °C. La conservation à 25 °C n'est pas la condition de conservation ou d'expédition recommandée mais elle peut guider des décisions d'utilisation en cas d'écarts temporaires de température au cours des 9 mois de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Une fois entamé, le flacon peut être conservé pendant 6 heures entre 2 °C et 25 °C.

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indications

Le vaccin Nuvaxovid est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2, en primovaccination à partir de 12 ans et plus (AMMc chez l'adulte obtenue en

Europe par procédure centralisée le 21/12/2021) (2) et en dose de rappel, homologue ou hétérologue, chez l'adulte (extension de l'AMMc obtenue le 06/09/2022) (3).

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

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Chez les personnes âgées de 12 ans et plus, le vaccin Nuvaxovid est administré par voie intramusculaire selon un schéma en 2 doses de 0,5 mL chacune à 3 semaines d'intervalle.

Le vaccin Nuvaxovid doit être exclusivement administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras. Il ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Chez les personnes âgées de 18 ans et plus, une dose de rappel de Nuvaxovid (0,5 ml) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après le schéma de primovaccination par Nuvaxovid (dose de rappel homologue).

Nuvaxovid peut également être administré en dose de rappel chez les personnes âgées de 18 ans et plus ayant reçu une primovaccination avec un vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral (dose de rappel hétérologue). L'intervalle d'administration pour la dose de rappel hétérologue est le même que celui autorisé pour la dose de rappel du vaccin utilisé dans la primovaccination.

1.2.3. Contre-indications

Le vaccin Nuvaxovid est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (2).

1.2.4. Précautions d'emploi

Grossesse

Des données limitées existent sur l'utilisation de Nuvaxovid chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

L'utilisation de Nuvaxovid peut être envisagée pendant la grossesse seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si Nuvaxovid est excrété dans le lait maternel. Aucun effet chez les nouveau-nés ou nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Nuvaxovid est négligeable.

Les anticorps dirigés contre la protéine Spike de SARS-CoV-2 devraient être excrétés principalement au cours des premiers jours suivant la vaccination.

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité de la reproduction.

Myocardite et péricardite

Suite à plusieurs cas de myocardite et/ou péricardite rapportés après commercialisation du vaccin Nuvaxovid, un signal a été émis avec mise en place d'une surveillance. L'analyse de ce signal réalisée par le PRAC en août 2022 (9) a conclu à un surrisque de survenue de myocardites et péricardites

après vaccination avec Nuvaxovid ; les jeunes adultes pourraient présenter un risque plus élevé que les adultes plus âgés (60 +), les deux sexes étant concernés. Ces affections peuvent se développer quelques jours seulement après la vaccination et se sont principalement produites dans les 14 jours. Ces effets ont été ajoutés dans le RCP (voir rubrique 4.8 du RCP) du vaccin Nuvaxovid (2).

Les données disponibles suggèrent que l'évolution de la myocardite et de la péricardite après la vaccination n'est pas différente de la myocardite ou de la péricardite en général.

Les professionnels de la santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les personnes vaccinées (y compris les parents ou les soignants) doivent être informées de consulter immédiatement un médecin s'ils développent des symptômes indiquant une myocardite ou une péricardite tels que des douleurs, essoufflement ou palpitations après la vaccination.

En France, deux cas de péricardites chez des personnes de plus de 40 ans et un cas de myopéricardite chez une personne de 28 ans ont été rapportés à la date du 31 août 2022.

Durée de protection

La durée de protection conférée par le vaccin est inconnue car elle doit être encore déterminée par des essais cliniques en cours.

1.2.5. Co-administration

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée de manière exploratoire dans une sous-étude (10) planifiée dans l'essai principal de phase 3 évaluant la primovaccination par le vaccin NXV-CoV2373 (11). Un nombre limité de participants a été inclus dans cette sous-étude (N = 431). La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque Nuvaxovid était administré en concomitance avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de cette observation est inconnue.

L'administration concomitante de Nuvaxovid et d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

1.2.6. Interchangeabilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de Nuvaxovid avec les autres vaccins contre la Covid-19 pour terminer le schéma de primovaccination. Les personnes qui ont reçu une première dose de Nuvaxovid doivent recevoir la deuxième dose de Nuvaxovid pour terminer leur schéma de vaccination.

2. Présentation des données disponibles

2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Nuvaxovid (NVX-CoV2373)

2.1.1. Dose de rappel homologue chez l'adulte

Le développement clinique du vaccin NVX-CoV2373 injecté en dose de rappel homologue chez l'adulte repose sur 2 essais cliniques contrôlés versus placebo, randomisés et réalisés en aveugle (Tableau 1) :

- **2019nCoV-101 (Partie 2)** : il s'agit de la deuxième partie d'une étude de phase 1/2 conduite en Australie et aux États-Unis visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin sous-unitaire recombinant nanoparticulaire composé de la protéine spike avec son domaine transmembranaire du virus SARS-CoV-2 chez des sujets sains âgés de 18 à 84 ans. En primovaccination, deux doses espacées de 3 à 4 semaines ont été administrées, ainsi que plusieurs formulations avec ou sans l'adjuvant à base de saponine (Matrix-M1) ; plusieurs dosages ont été comparés. Cette étude a également évalué la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel de NVX-CoV2373 administré approximativement 6 mois (à J189 ± 15 jours) après la primovaccination.
- **2019nCoV-501** : il s'agit d'une étude de phase 2a/2b conduite en Afrique du Sud chez 3 558 participants âgés de 18 à 84 ans, comprenant 233 personnes âgées de moins de 65 ans séropositives au VIH et dont l'infection est médicalement stable (exempts d'infections opportunistes, ayant une charge virale <1 000 copies/mL et sous traitement antirétroviral depuis au moins 8 semaines). Cette étude visait à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin NVX-CoV2373. Deux doses du vaccin NVX-CoV2373 ont été administrées à 3-4 semaines d'intervalle. Cette étude a également évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel de NVX-CoV2373 administrée approximativement 6 mois (J201 ± 15 jours) après la primovaccination versus placebo (J222 ± 7 jours), et d'une dose de rappel du vaccin NVX-CoV2373 administrée selon un schéma en *crossover* chez les participants ayant reçu le placebo en primovaccination selon les mêmes délais.

Tableau 1 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin Nuvaxovid en rappel homologue chez l'adulte

Essai clinique	2019nCoV-101 (Partie 2)	2019nCoV-501
Pays	Australie et États-Unis	Afrique du Sud
Phase (type de données)	Phase 1/2 (immunogénicité et tolérance)	Phase 2a/2b (immunogénicité, efficacité et tolérance)
Population d'étude	976 sujets en bonne santé âgés de 18 à 84 ans	3 558 sujets séronégatifs au VIH âgés de 18 à 84 ans, et 233 sujets séropositifs au VIH
Période d'inclusion	Rappel débuté au 15 février 2021	Rappel débuté au 26 mars 2021
Schéma vaccinal	2 doses de NVX-CoV2373 espacées de 3 à 4 semaines, dose de rappel 6 mois après	2 doses de NVX-CoV2373 espacées de 3 à 4 semaines, avec une dose de rappel 6 mois après
Bras contrôle	Placebo	Placebo

Essai clinique	2019nCoV-101 (Partie 2)	2019nCoV-501
Publication scientifique	Keech <i>et al.</i> , 2020 (12)	Shinde <i>et al.</i> , 2021 (13)

2.1.2. Dose de rappel hétérologue chez l'adulte

L'administration d'un rappel hétérologue a été évaluée, avec une dose complète (0,5 mL) ou une demi-dose (0,25 mL) de NVX-CoV2373, chez des adultes en bonne santé dans un essai contrôlé randomisé de phase 2 multicentrique mené au Royaume-Uni (soutenue par la *UK Vaccine Taskforce* et le *National Institute for Health Research*) nommé COV-BOOST (14). Au total, l'immunogénicité et la tolérance de 7 différents vaccins contre la Covid-19 administrés en rappel (3e dose) ont été évaluées chez 2 878 participants ayant reçu en primovaccination deux doses de Comirnaty ou de Vaxzevria, administrés respectivement à 42 et 68 jours (intervalle médian), le rappel par NVX-CoV2373 étant respectivement administré à 104 et 76 jours post-dose 2 (Tableau 2).

Tableau 2 : Essai contrôlé randomisé évaluant 7 différents vaccins contre la Covid-19 en dose de rappel, dont le vaccin Nuvaxovid en rappel hétérologue

Essai clinique	COV-BOOST
Pays	Royaume-Uni
Phase (type de données)	Phase 2 (immunogénicité et tolérance)
Population d'étude	2 878 participants âgés de 30 ans et plus
Période d'inclusion	Entre 1er et 30 juin 2021
Schéma vaccinal	1 dose complète ou une demi-dose de NVX-CoV2373 après une primovaccination ChAd/ChAd (Vaxzevria, AstraZeneca) ou BNT/BNT (Comirnaty, Pfizer)
Bras contrôle	Rappel par vaccin conjugué méningococcique quadrivalent (MenACWY) ou par une dose de vaccin contre la Covid-19 ChAd (Astrazeneca)
Publication scientifique	Munro <i>et al.</i> , 2021 (14)

2.2. Données relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte

Le développement clinique du vaccin NVX-CoV2373 injecté **en dose de rappel homologue chez l'adulte** repose sur deux essais cliniques contrôlés, randomisés et réalisés en aveugle (Tableau 1) et l'étude de phase 3 (2019nCoV-301) :

- **2019nCoV-101 (Partie 2, étude de phase 1/2)** : cette étude a évalué la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel de NVX-CoV2373 administrée approximativement 6 mois (à J189 ± 15 jours) après la primovaccination réalisée chez des sujets âgés de 18 à 84 ans.
- **2019nCoV-501 (phase 2a/2b)** : cette étude a évalué l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel de NVX-CoV2373 administrée approximativement 6 mois (J201 ± 15 jours) après la primovaccination *versus* placebo (J222 ± 7 jours), chez des sujets âgés de 18 à 84 ans, et 233 personnes âgées de moins de 65 ans séropositives au VIH.

2.2.1. Données d'immunogénicité relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte

Dans l'étude 2019nCoV-101, l'immunogénicité d'une dose de rappel homologue avec le vaccin NVX-CoV2373 a été évaluée en termes d'IgG anti-protéine S, d'inhibition du récepteur hACE2 et d'anticorps neutralisant, à J189 et J217 sur la période post-rappel. Des analyses exploratoires complémentaires ont été réalisées à partir de 39 sérums afin d'étudier la réponse spécifique vis-à-vis de différents variants : B.1.351 (Beta), B.1.1.7 (Alpha), B.1.617.2 (Delta) et B.1.1.529 (Omicron). Un test supplémentaire de microneutralisation (réalisé à l'Université du *Maryland School of Medicine*) a été réalisé pour déterminer la microneutralisation à une concentration inhibitrice >99 % (IC>99 % ; MN99).

Chez des sujets âgés de 18 à 84 ans séronégatifs pour le SARS-CoV-2, on observe 28 jours après la dose de rappel homologue avec le vaccin NVX-CoV2373 administrée approximativement 6 mois après la primovaccination (J217), une réponse immunitaire robuste contre la souche historique (Wuhan) comparativement à la *baseline* (J189) et au pic de réponse observée après la primo-vaccination (J35) :

- MGT des IgG à J217 de 204 366 EU, soit une augmentation approximative de 33,7 fois par rapport à la *baseline* (MGT de 6 064 EU à J189) et de 4,7 fois par rapport à J35 (43 904 EU), avec un taux de séroconversion de 93,2 % à J217 par rapport à la *baseline* (J189 ou J0) et de 98,3 % à J35.
- L'activité neutralisante des anticorps (Wuhan) suivait la même cinétique que l'évolution des IgG après une dose de rappel.
- Une analyse en sous-groupe selon l'âge montrait des résultats similaires (IgG et anticorps neutralisants) chez les sujets âgés de 18 à 59 ans, et de 60 à 84 ans.
- Une analyse exploratoire a montré qu'une dose de rappel homologue augmentait la réponse humorale vis-à-vis des variants Delta et Omicron BA.1 : à J217 comparativement à la *baseline* (J189), les niveaux d'anticorps anti-protéine S recombinante étaient multipliés par 61,1 vis-à-vis de la souche ancestrale et respectivement par 85,8/Alpha, 65/Bêta, 92,5/Delta et 73,4/Omicron (et de 5,4 fois/Wuhan, 9,7 fois/Alpha, 6,5 fois/Bêta, 11,1 fois/Delta et 9,3 fois/Omicron par rapport à J35).
- Le pic de la MGT en IgG sériques dirigés contre les variants Delta et Omicron était respectivement de 290 782 EU et de 103 800 EU à J217, versus 60 742 EU à J35 pour la souche historique Wuhan.
- Après une dose de rappel, l'activité neutralisante des anticorps était multipliée par 15,4 vis-à-vis de la souche historique, de 14 fois pour Delta et de 3,5 fois pour Omicron.
- Le pic de la MGT en anticorps neutralisants (MN99) observée à J217 pour les variants Delta et Omicron était respectivement de 4 629 EU et de 823,2 EU (versus 853 EU pour la souche historique à J35).

Dans l'étude 2019nCoV-501, l'immunogénicité d'une dose de rappel homologue avec le vaccin NVX-CoV2373 a été évaluée en termes d'IgG anti-protéine S et d'anticorps neutralisant, à J201 et J236 sur la période post-rappel.

Chez des personnes séronégatives pour le VIH âgées de 18 à 84 ans et des personnes vivant avec le VIH, médicalement stables âgées de 18 à 64 ans, une dose de rappel homologue avec le vaccin NVX-

CoV2373 administrée approximativement 6 mois après la primovaccination, induit une réponse immunitaire robuste contre la souche historique (Wuhan) 35 jours après, comparativement à la *baseline* (J201) et au pic de réponse observée après la primovaccination (J35) :

- La MGT des IgG sériques à J236 des sujets, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à la *baseline*, était globalement de 114 990 EU, soit une augmentation approximative de 19,4 fois par rapport à la *baseline* (MGT de 5 917 EU à J201) et de 2,5 fois par rapport à J35 (46 285 EU), avec un taux de séroconversion de 99,3 % à J236 par rapport à la *baseline* (J201 ou J0) et de 98,5 % à J35. Ces augmentations étaient moindres si les sujets étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 à la *baseline*, mais toujours avec une bonne séroconversion.
- La MGT des anticorps neutralisants à J236 des sujets, quel que soit leur statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à la *baseline*, était globalement de 3 727, soit une augmentation approximative de 25,7 fois par rapport à la *baseline* (MGT de 145 EU à J201) et de 3,2 fois par rapport à J35 (1 166 EU), avec un taux de séroconversion de 99,6 % à J236 par rapport à la *baseline* (J201 ou J0) et de 97,4 % à J35. De même, ces augmentations étaient bien moindres si les sujets étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 à la *baseline*, mais toujours avec une bonne séroconversion.

Conclusions sur l'immunogénicité d'une dose de rappel homologue chez l'adulte

Une dose de rappel homologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373 (consistant en deux doses injectées à 3 semaines d'intervalle) induit chez l'adulte, une réponse immunitaire robuste dirigée contre la souche historique Wuhan (en termes d'IgG sériques anti-protéine S, d'anticorps neutralisant et d'anticorps inhibiteur de la liaison au récepteur hACE2) 28 jours ou 35 jours après l'injection selon les études, comparativement à la *baseline* et au pic de réponse observée après la primovaccination. Cette réponse était également observée chez des personnes vivant avec le VIH âgées de 18 à 64 ans.

2.2.2. Données de tolérance relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte

Les données de tolérance relatives à une dose de rappel homologue chez l'adulte sont issues de deux études regroupant 1 983 participants (Tableau 3).

Tableau 3 : Participants inclus dans les analyses de tolérance relatives à une dose de rappel homologue par le vaccin NVX-CoV2373

	2019nCoV-101 (Part 2)		2019nCoV-501	
	Placebo (Group A)	NVX-CoV2373 (Group B2)	Placebo	NVX-CoV2373
	172	105	1 893	1 878

2.2.2.1. Événements indésirables sollicités

Dans l'étude 2019nCoV-101 (Partie 2), après administration d'une dose de rappel homologue (3^{ème} dose du vaccin NVX-CoV2373) chez les participants ayant reçu une primovaccination (groupe B2), la fréquence des événements indésirables sollicités locaux et systémiques a augmenté comparativement à l'administration de la deuxième dose de la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373 (Annexe 1).

La plupart des événements locaux et systémiques signalés par les participants ayant reçu le vaccin NVX-CoV2373 étaient de grade 1 ou 2. La fréquence des événements de grade 3 était relativement faible (environ 12 % pour les effets locaux et environ 14 % pour les effets systémiques), deux événements locaux ou systémiques de grade 4 ont été signalés.

Les événements locaux les plus fréquemment rapportés (incidence >20 %) après l'administration de la dose de rappel homologue étaient une sensibilité et une douleur, d'une durée médiane de 2 jours après chaque injection.

Les événements systémiques les plus fréquemment rapportés (incidence >20 %) après l'administration de la dose de rappel homologue étaient la fatigue, les céphalées, les douleurs musculaires, les malaises et les douleurs articulaires, avec une durée médiane de 1,0 jour chacun (2,0 jours pour les douleurs musculaires).

Les participants les plus âgés ont signalé une fréquence et une intensité plus faibles d'événements locaux et systémiques sollicités que les participants les plus jeunes.

Les effets indésirables sollicités induits par une dose de rappel homologue n'ont pas été évalués dans l'étude 2019nCoV-501.

2.2.2.2. Événements indésirables non sollicités

Les études 2019nCoV-101 (Partie 2) et 2019nCoV-501 ont montré que le profil des événements indésirables non sollicités rapportés après une primovaccination (jusqu'à 35 jours après la première dose de primovaccination) et une administration de la dose de rappel (jusqu'à 28 jours après la dose de rappel) était similaire entre les deux périodes de vaccination, mais les participants ont été plus nombreux à signaler des événements indésirables après primovaccination qu'après administration de la dose de rappel (Tableau 4 et Tableau 5). Quelle que soit la période de vaccination, la plupart des EI non sollicités étaient d'une gravité légère ou modérée et n'étaient pas liés au vaccin.

Tableau 4 : Résumé des événements indésirables non sollicités rapportés après une primovaccination et une dose de rappel homologue par le vaccin NVX-CoV2373 dans l'étude 2019nCoV-101 (Partie 2)

	De la primovaccination jusqu'à 35 jours après		De l'injection de la dose de rappel à 28 jours après.	
	NVX-CoV2373 N = 105	Placebo N = 284	NVC-CoV2373 N = 105	Placebo N = 172
Événement indésirable non sollicité survenu sous traitement, n (%)	28 (26,7)	48 (18,9)	13 (12,4)	19 (11,0)
- sévère, n (%)	2 (1,9)	3 (1,2)	0	0
- associé, n (%)	1 (1,0)	8 (3,2)	4 (3,8)	1 (0,6)
- sévère/associé, n (%)	0	0	0	0

Tableau 5 : Résumé des événements indésirables non sollicités après une primovaccination et rappel homologue par le vaccin NVX-CoV2373 dans l'étude 2019nCoV-501.

	Dès la primovaccination jusqu'à 21 jours après		Dès la dose de rappel jusqu'à 35 jours après	
	NVX-CoV2373 N = 1 898	Placebo N = 1 893	NVX-CoV2373 N = 1 898	Placebo N = 1 893
Événement indésirable non sollicité survenu sous traitement, n (%)	340 (17,9)	342 (18,1)	17 (0,9)	10 (0,5)
- sévère, n (%)	21 (1,1)	20 (1,1)	3 (0,2)	2 (0,1)
- associé, n (%)	86 (4,5)	64 (3,4)	8 (0,4)	2 (0,1)
- sévère/associé, n (%)	2 (0,1)	1 (<0,1)	2 (0,1)	0
Événement indésirable grave, n (%)	13 (0,7)	19 (1,0)	1 (< 0,1)	3 (0,2)
Événement indésirable conduisant à une sortie prématurée de l'étude, n (%)	31 (1,6)	27 (1,4)	9 (0,5)	3 (0,2)
Événement indésirable potentiellement à médiation immunitaire, n (%)	1 (< 0,1)	1 (<0,1)	0	0
Événement indésirable d'intérêt particulier : pertinent pour la Covid-19, n (%)	8 (0,4)	25 (1,3)	4 (0,2)	4 (0,2)

2.2.2.3. Événements indésirables graves

Aucun événement indésirable grave lié à l'administration d'une dose de rappel du vaccin NVX-CoV2373 n'a été rapporté.

2.2.2.4. Décès

Aucun décès lié à l'administration d'une dose de rappel du vaccin NVX-CoV2373 n'a été rapporté.

2.2.2.5. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

Aucun événement indésirable n'a conduit à une sortie prématurée de l'étude.

Conclusions sur la tolérance d'une dose de rappel homologue chez l'adulte

Une dose de rappel homologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373 (consistant en deux doses injectées à 3 semaines d'intervalle) chez des adultes âgés de 18 ans et plus semble bien tolérée.

2.3. Données relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte

L'administration d'un rappel hétérologue avec le vaccin NVX-CoV2373 a été évaluée dans l'étude COV-BOOST **chez des adultes de plus de 30 ans** ayant reçu un schéma de primovaccination par deux doses de vaccin Vaxzevria, ChAdOx1-nCov-19 (ChAd), ou de vaccin Comirnaty, BNT162b2

(BNT). Cette étude de phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée au Royaume-Uni, évalue la tolérance et l'immunogénicité en troisième dose (rappel) de sept vaccins, dont NVX-CoV2373 à pleine dose (NVX) et à demi-dose (NVX *half*) respectivement administré à 104 et 76 jours post-dose 2 (Tableau 2). Cette étude a fait l'objet d'une publication par Munro *et al.* (14).

Seul un focus sur les résultats obtenus avec le vaccin NVX-CoV2373 est ici présenté.

2.3.1. Données d'immunogénicité

L'immunogénicité a été évaluée en termes d'IgG anti-protéine S à J28 après l'injection de la dose de rappel. Des analyses complémentaires ont été réalisées afin de mesurer les titres en anticorps neutralisant la souche historique (Wuhan), de tester la neutralisation de pseudovirus et la réponse T-cellulaire (ELISpot) contre la souche historique et autres VOC du SARS-CoV-2 tels que Alpha (B.1.1.7), Beta (B.1.351), et Delta.

Parmi les participants primovaccinés avec ChAd/ChAd, une dose de rappel avec NVX ou NVX *half* induisait des IgG anti-spike 8,75 et 5,82 fois plus élevés que le contrôle (rappel avec un vaccin méningococcique tétravalent conjugué) à J28 post-boost, respectivement (Tableau 6). Chez ces participants, l'administration d'une dose de rappel avec ChAd (rappel homologue) induisait des IgG anti-spike 3,25 fois plus élevés que le contrôle. Les ratios des MGT pour les anticorps neutralisants contre la souche SARS-CoV-2 historique correspondaient à ceux des IgG anti-spike. Les ratios des MGT pour les anticorps neutralisants contre la souche Delta étaient moins importants mais toujours significatifs par rapport au contrôle. NVX et NVX *half* en dose de rappel induisaient des réponses cellulaires significatives en T-cell ELISpot chez les primovaccinés avec ChAd/ChAd (données non montrées).

Chez les participants primovaccinés avec BNT/BNT, une dose de rappel avec NVX ou NVX *half* induisait des IgG anti-spike 4,78 et 3,07 fois plus élevés que le contrôle à J28 post-boost, respectivement (Tableau 6). Cependant, **ce ratio était inférieur au ratio obtenu avec la dose de rappel avec le vaccin homologue BNT (RMG : 8,11)**. Les ratios des MG pour les anticorps neutralisants contre la souche SARS-CoV-2 historique correspondaient à ceux des IgG anti-spike, cependant ils sont légèrement moins importants contre la souche Delta mais toujours significatifs par rapport au contrôle. Les moyennes géométriques des réponses cellulaires-T dans le groupe NVX *half* n'étaient pas significativement plus élevées que dans le groupe contrôle (1,4, IC 95 % 0,89–2,2).

Tableau 6 : Ratios de moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) en fonction des souches virales avec une dose de rappel : NVX-CoV2373 à pleine dose (NVX) et à demi-dose (NVX *half*) d'après Munro *et al.*, 2021 (14)

Primovaccination	BNT/BNT			ChAd/ChAd		
	BNT n = 96	NVX, n = 103	NVX <i>half</i> n = 99	ChAd n = 100	NVX n = 96	NVX <i>half</i> n = 97
IgG anti-spike (RMG)	8,11 [6,59-9,99]	4,78 [3,80-6,02]	3,07 [2,43-3,88]	3,25 [2,52-4,20]	8,75 [6,77-11,31]	5,82 [4,50-7,51]
Ac pseudoneutralisants						
Souche historique (RMG)	8,35 [6,88-910,14] n = 95	5,39 [4,35-6,67] n = 94	3,50 [2,81-4,36] n = 89	2,47 [1,96-3,11] n = 98	8,86 [7,00-11,22] n = 87	5,89 [4,64-7,46] n = 86
Variant Delta (RMG)	6,60 [5,10-8,53]	4,94 [3,86-6,31]	3,27 [2,55-4,20]	2,58 [1,92-3,47]	6,25 [4,60-8,50]	4,40 [3,23-6,00]

Primovaccination	BNT/BNT			ChAd/ChAd		
	n = 95	n = 89	n = 88	n = 99	n = 84	n = 83
Réponse cellulaire						
Souche historique (RMG)	1,08 [0,74-1,57]	3,23 [2,20-4,76]	2,43 [1,66-3,56]	2,55 [1,64-3,96]	1,79 [1,15-2,77]	1,40 [0,89-2,18]
Variant Delta (RMG)	1,13 [0,76-1,68]	4,26 [2,84-6,39]	2,71 [1,81-4,05]	2,74 [1,85-4,05]	1,71 [1,16-2,53]	1,56 [1,05-2,33]
Variant Beta (RMG)	1,03 [0,71-1,51]	3,26 [2,21-4,81]	2,20 [1,50-3,23]	2,97 [1,95-4,51]	1,78 [1,18-2,71]	1,65 [1,08-2,52]

BNT : COMIRNATY ; ChAd : ASTRAZENECA ; NVX = NVX-CoV2373 à pleine dose et à demi-dose (NVX half) ; Ac : anticorps ; RMG : ratios de moyennes géométriques entre les vaccins de l'étude et les contrôles.

Que ce soit chez les sujets primo-vaccinés par Vaxzevria ou par Comirnaty, un rappel par le vaccin NVX-CoV2373 en dose complète ou en demi-dose, est capable d'induire une réponse immunitaire significativement supérieure en termes d'IgG anti-protéine S à J28 comparativement au groupe contrôle (vaccin conjugué méningococcique quadrivalent MenACWY). Les RMG en anticorps neutralisant des pseudovirus de la souche historique sont cohérents avec les IgG anti-S.

Ce rappel induit également une réponse cellulaire T significative chez ces sujets primo-vaccinés (Tableau 6). Un rappel hétérologue par NVX-CoV2373 (en dose complète ou demi-dose) induit une réponse cellulaire T plus faible chez des sujets primo-vaccinés par Comirnaty comparativement à ceux ayant reçu Vaxzevria. La MGT de la réponse cellulaire T dans le groupe ayant reçu un rappel par une demi-dose de NVX-CoV2373 n'est pas significativement plus élevée que celle du groupe contrôle (avec un RMG de 1,4 et IC 0,89–2,2).

Quel que soit le schéma de primovaccination et le rappel associé, la neutralisation d'un pseudovirus de la souche Delta est réduite comparativement à celle de la souche historique, alors que les réponses cellulaires T contre Delta et Beta sont similaires à celle contre la souche historique.

Munro *et al.* (14) soulignent qu'un intervalle réduit entre la seconde dose et la dose de rappel a pu conduire à sous-estimer la réponse immunitaire induite, notamment la réponse cellulaire T mémoire.

Conclusion sur l'immunogénicité d'une dose de rappel hétérologue chez l'adulte

Dans l'étude COV-BOOST, menée chez des adultes âgés de 30 ans et plus, un rappel hétérologue par le vaccin NVX-CoV2373 administré approximativement 10 à 12 semaines après une primovaccination par Vaxzevria ou Comirnaty, a induit une réponse immunitaire robuste à J28 (en termes d'anticorps anti-protéine S, d'anticorps neutralisant et de réponse cellulaire T) contre la souche historique (Wuhan) mais également contre le variant Delta, comparativement aux sujets d'un groupe contrôle, sans antécédent d'infection confirmée au SARS-CoV-2.

En comparaison avec l'effet boost induit avec un vaccin homologue, l'effet boost induit par NVX était supérieur après une primovaccination par ChAd/ChAd et inférieur après une vaccination BNT/BNT.

Ces données sont à confirmer vis-à-vis du variant Omicron et de ses sous-variants (notamment BA.5).

2.3.2. Données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte

Les données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte sont issues de l'étude COV-BOOST (14) (Tableau 7).

Tableau 7 : Participants inclus dans les analyses de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue par le vaccin NVX-CoV2373

	Bras de l'étude COV-BOOST recevant le vaccin NVX-CoV2373			
Primovaccination	Vaxeuvia/Vaxeuvia		Comirnaty/Comirnaty	
Dose de rappel	NVX-CoV2373 demi-dose	NVX-CoV2373	NVX-CoV2373 demi-dose	NVX-CoV2373
Nombre de participant	115	108	114	112

2.3.2.1. Événements indésirables sollicités

Les données de tolérance de l'étude COV-BOOST (14) rapportent que sur l'ensemble des vaccins évalués, la fatigue et la douleur étaient les effets indésirables locaux et systémiques les plus fréquents. Les effets indésirables locaux et systémiques ont été plus fréquemment observés chez les personnes âgées de 30 à 69 ans comparativement aux personnes âgées de 70 ans ou plus.

2.3.2.2. Événements indésirables non sollicités

Les effets indésirables graves étaient peu fréquents et similaires dans les groupes de vaccins et du contrôle. Au total, sur les 24 événements indésirables graves enregistrés dans cette étude, deux événements ont été observés dans le groupe NVX pleine dose (infection des voies urinaires et cancer de l'ovaire), deux dans le groupe NVX demi-dose (péricardite et carcinome gastro-intestinal) ; ces événements n'ont pas été considérés comme étant liés au vaccin.

Tableau 8 : Résumé des événements indésirables non sollicités après une dose de rappel à pleine et à demi-dose par le vaccin NVX-CoV2373 dans l'essai COV-BOOST.

Primovaccination	ChAd/ChAd			BNT/BNT		
	Contrôle N = 109	NVX-CoV2373		Contrôle N = 118	NVX-CoV2373	
		Pleine dose N = 115	Demi-dose N = 108		Pleine dose N = 114	Demi-dose N = 112
Événements indésirables, n	51	53	57	33	58	58
– gravité légère, n (%)	29 (56,9)	32 (60,4)	34 (59,6)	13 (39,4)	31 (53,4)	28 (48,3)
– gravité modérée, n (%)	20 (39,2)	19 (35,8)	20 (35,1)	16 (48,5)	22 (37,9)	26 (44,8)
– gravité sévère, n (%)	2 (3,9)	2 (3,8)	3 (5,3)	3 (9,1)	4 (6,9)	2 (3,4)

Primovaccination	ChAd/ChAd			BNT/BNT		
Dose de rappel	Contrôle N = 109	NVX-CoV2373		Contrôle N = 118	NVX-CoV2373	
		Pleine dose N = 115	Demi-dose N = 108		Pleine dose N = 114	Demi-dose N = 112
– gravité menaçant le pronostic vital, n (%)	0	0	0	1 (3,0)	1 (1,9)	2 (3,4)
– associé, n (%)	17 (33,3)	11 (20,8)	16 (28,1)	4 (12,1)	26 (44,8)	13 (22,4)
≥ 1 événement indésirable non sollicité, n (%)	33 (30,3)	37 (32,5)	37 (34,3)	30 (25,4)	44 (38,6)	41 (36,6)

Conclusion sur la tolérance d'une dose de rappel hétérologue chez l'adulte

Les données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte de 30 ans et plus montrent une bonne tolérance dans son ensemble.

Les profils de réactogénicité des événements indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel étaient généralement similaires pour tous les vaccins COVID-19 utilisés, bien que les sujets ayant été vaccinés avec la dose complète de NVX-CoV2373 semblaient avoir un profil plus favorable.

- Les événements indésirables locaux sollicités et systémiques les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection, la fatigue et les maux de tête, respectivement.
- La réactogénicité était plus élevée chez les participants âgés entre 30 à 69 ans comparés à ceux âgés de 70 ans et plus.

2.4. Autres informations disponibles

2.4.1. Bhiman *et al.*

Cette étude non revue par les pairs, rapporte les titres d'anticorps neutralisants après deux ou trois doses du vaccin NVX-CoV2373 sur les souches D614G, Beta, Omicron (sous-lignages BA.1 et BA.4/BA.5) (15). Les résultats montrent que 14 jours après l'administration de deux doses du vaccin NVX-CoV2373, les MGT d'anticorps neutralisants étaient plus élevés contre le variant D614G (MGT : 1 401) comparativement à Beta (MGT : 26 à 173 ; réduction de 8,1 fois), Omicron BA.1 (MGT : 34 (réduction de 41 fois) et Omicron BA.4/BA.5 (MGT : 47 ; réduction de 30 fois). Les sous-lignages BA.1 et BA.4/BA.5 d'Omicron étaient résistants à la neutralisation chez respectivement 72 % (21/29) et 59 % (17/29) des échantillons. Cependant, des titres élevés d'anticorps dirigés contre les sous-lignages BA.1 (MGT : 1 197) et BA.4/BA.5 (MGT : 582), ont été observés un mois après l'administration d'une troisième dose du vaccin NVX-CoV2373 (n = 48 échantillons), avec des réponses d'une ampleur similaire à celles déclenchées par trois doses d'un vaccin à ARNm.

2.4.2. COV-BOOST : analyses à trois mois

La persistance de l'immunogénicité trois mois après la dose de rappel a été évalué dans un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, de phase 2, portant sur sept vaccins COVID-19 utilisés comme dose de rappel (16).

L'analyse a été réalisée chez 2 422 participants randomisés naïfs de SARS-CoV-2 pendant l'étude. L'âge médian était de 70 (IQR : 30-94) ans. Globalement, une baisse significative entre J28 et J84 des IgG anti-spike, des anticorps neutralisants et des réponses cellulaires a été observée dans tous les bras de l'étude.

Les IgG anti-spike et les anticorps neutralisants (contre le virus vivant) étaient significativement plus faibles pour le vaccin NVX à J28 et à J84 comparativement au vaccin Comirnaty, mais cette décroissance entre J28 et J84 était plus lente pour le vaccin NVX (Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse immunitaire induite par une dose ou une demi-dose du vaccin NVX administré en rappel après une primovaccination par Vaxevria ou Comirnaty.

Primovaccination	Vaxevria		Comirnaty	
	NVX	NVX demi-dose	NVX	NVX demi-dose
IgG anti-spike (IC 95%)	J28 : 6883 (5724 ; 8278) J84 : 3407 (2795 ; 4154) Ratio J84/J28 : 0,50 (0,44 ; 0,55)	J28 : 4571 (3725 ; 5608) J84 : 2143 (1721 ; 2668) Ratio J84/J28 : 0,47 (0,43 ; 0,51)	J28 : 10511 (8704 ; 12693) J84 : 5850 (4827 ; 7089) Ratio J84/J28 : 0,56 (0,52 ; 0,60)	J28 : 8449 (7097 ; 10060) J84 : 5051 (4163 ; 6129) Ratio J84/J28 : 0,60 (0,55 ; 0,65)
Anticorps neutralisants (Pseudovirus) (IC 95%)	J28 : 718 (588 ; 877) J84 : 346 (279 ; 430) Ratio J84/J28 : 0,47 (0,41 ; 0,54)	J28 : 465 (371 ; 581) J84 : 182 (145 ; 229) Ratio J84/J28 : 0,40 (0,36 ; 0,45)	J28 : 738 (601 ; 908) J84 : 406 (330 ; 499) Ratio : J84/J28 : 0,53 (0,48 ; 0,59)	J28 : 591 (480 ; 728) J84 : 290 (237 ; 355) Ratio J84/J28 : 0,48 (0,42 ; 0,56)
Anticorps neutralisants (virus vivant) (IC 95%)	J28 : 837 (536 ; 1307) J84 : 546 (329 ; 906) Ratio J84/J28 : 0,63 (0,46 ; 0,84)	J28 : 731 (494 ; 1082) J84 : 356 (249 ; 509) Ratio J84/J28 : 0,48 (0,39 ; 0,59)	J28 : 1374 (1009 ; 1872) J84 : 799 (565 ; 1131) J84/J28 : 0,54 (0,45 ; 0,66)	J28 : 1850 (1265 ; 2706) J84 : 848 (580 ; 1239) Ratio J84/J28 : 0,47 (0,37 ; 0,61)
Réponse cellulaire (IC 95%)	J28 : 111 (76 ; 160) J84 : 60 (42 ; 85) Ratio J84/J28 : 0,53 (0,37 ; 0,77)	J28 : 98 (73 ; 130) J84 : 55 (37 ; 79) Ratio J84/J28 : 0,56 (0,41 ; 0,77)	J28 : 56 (36 ; 86) J84 : 36 (24 ; 55) Ratio J84/J28 : 0,63 (0,42 ; 0,96)	J28 : 36 (24 ; 53) J84 : 30 (21 ; 43) Ratio J84/J28 : 0,81 (0,58 ; 1,14)

2.5. Recommandations internationales

Au 18 novembre, l'utilisation de Nuvaxovid en dose de rappel homologue et hétérologue chez les adultes a été approuvée dans différents pays (Tableau 10).

Tableau 10 : Pays ayant recommandé l'utilisation du vaccin Nuvaxovid en dose de rappel

Pays	Date	Périmètre de l'indication	Référence
Québec	22/02/2022	Contre-indication médicale aux vaccins à ARNm	(17)
Japon	19/04/2022	Vaccination de rappel (3ème vaccination) : 18 ans ou plus	(18)
Taiwan	27/06/2022	Personnes âgées de 18 ans et plus en première et deuxième dose de rappel	(19)
Australie	25/08/2022	Alternative (contre-indication ou refus) aux vaccins ARNm	(20)

Pays	Date	Périmètre de l'indication	Référence
Suisse	02/09/2022	Alternative (contre-indication ou refus) aux vaccins ARNm	(21)
Israël	04/09/2022	Dose de rappel après primovaccination par un vaccin autre que Novavax	(22)
Irlande	20/09/2022	Contre-indication médicale aux vaccins à ARNm	(23)
OMS	27/09/2022	Contre-indication médicale aux vaccins à ARNm	(24)
États-Unis	19/10/2022	Alternative (contre-indication ou refus) aux vaccins ARNm	(25)
Singapour	07/11/2022	Alternative (contre-indication ou refus) aux vaccins ARNm 5 mois après la dernière dose	(26)
Royaume-Uni	09/11/2022	Utilisation exceptionnelle dans des situations cliniques rendant l'utilisation d'autres vaccins autorisés inapproprié	(27)
Nouvelle Zélande	10/11/2022	En dose de rappel (1ère et 2ème dose de rappel) homologue ou hétérologue (après primovaccination par Comirnaty)	(28)
Allemagne	17/11/2022	Contre-indication médicale aux vaccins à ARNm	(29)

2.6. Etudes en cours et à venir

Description	Date prévue
NCT05112848 : Étude de phase 2, randomisée et en aveugle, qui évalue l'innocuité et l'immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 chez des personnes vivant avec le VIH et des adultes séronégatifs au VIH et au SARS-CoV-2 à l'inclusion (lien)	Juillet 2022
NCT04611802 : Étude visant à évaluer l'efficacité, la réponse immunitaire et l'innocuité d'un vaccin COVID-19 chez les adultes ≥ 18 ans avec une extension pédiatrique chez les adolescents (12 à < 18 ans) à risque pour le SARS-CoV-2.	Juin 2023
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit combler adéquatement l'écart entre le vaccin et les normes de référence ainsi qu'examiner les limites du produit final (lorsque des données supplémentaires seront disponibles) afin d'assurer une qualité uniforme tout au long du cycle de vie du vaccin.	31 juillet 2022

2.7. Limites de données et données manquantes

Concernant l'immunogénicité :

- Absence de données d'immunogénicité à plus long terme ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les femmes enceintes ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les échecs vaccinaux ;
- Absence de données chez les immunodéprimés

Concernant l'efficacité vaccinale :

- Absence de données d'efficacité chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes ;
- Absence de données d'efficacité sur les formes asymptomatiques et sur la transmission ;
- Absence de données d'efficacité à long terme, au-delà de 2 mois après la primovaccination complète ;
- Données d'efficacité limitées en cas de co-administration avec un vaccin antigrippal inactivé et absence de données d'efficacité en cas de co-administration avec d'autres vaccins

Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus long terme ; les données de tolérance sont disponibles à 6 mois de la Phase 1 mais à 35 j de la Phase 2 ;
- Données limitées chez les femmes enceintes (et il n'y a pas non plus de données sur les résultats néonataux) : aucune étude spécifique au vaccin chez les femmes enceintes n'est actuellement prévue par le laboratoire.

Conclusion

L'objectif des présentes recommandations est de déterminer la place du vaccin NVX-CoV2373 dans la stratégie vaccinale de rappel actuelle contre la Covid-19.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnel (AMMc) délivrée par l'EMA (procédure centralisée) en Europe pour la primovaccination chez l'adulte le 20/12/2021⁹ : « le vaccin NVX- CoV2373 est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude ou des études pivots et la présentation des résultats.
- L'extension de l'indication en dose de rappel, homologue ou hétérologue (chez les sujets ayant reçu une primovaccination avec un vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral), chez l'adulte le 06/09/2022¹⁰.
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de nanoparticules de protéines Spike (S) recombinantes du SARS-CoV-2 et de l'adjuvant à base de saponine Matrix-M. Ces deux composants provoquent des réponses immunitaires des lymphocytes B et T contre la protéine S (du virus sauvage), y compris des anticorps neutralisants. Ce vaccin est administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 3 semaines et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé 9 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C.
- Une dose de rappel de Nuvaxovid (0,5 mL) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après le schéma de primovaccination par Nuvaxovid chez les individus de 18 ans et plus (rappel homologue) et dans un même intervalle d'administration que celui autorisé du vaccin utilisé dans la primovaccination pour la dose de rappel hétérologue (primovaccination avec un vaccin à ARNm un vaccin à vecteur adénoviral).

Chez des adultes de 18 ans et plus après une dose de rappel homologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373, dans deux essais de phase 2, qui montrent :

- une réponse immunitaire robuste dirigée contre la souche historique Wuhan (en termes d'IgG sériques anti-protéine S, d'anticorps neutralisant et d'anticorps inhibiteur de la liaison au récepteur hACE2) 28 jours ou 35 jours après l'injection selon les études, comparativement à la *baseline* et au pic de réponse observée après la primovaccination. Cette réponse était également observée chez des personnes vivant avec le VIH âgées de 18 à 64 ans.
- une augmentation de la réponse humorale vis-à-vis de différents variants, et notamment vis-à-vis des variants Delta et Omicron BA.1.
- une bonne tolérance avec des effets indésirables les plus courants similaires à ceux rapportés en primovaccination. Ces effets sont généralement légers ou modérés et s'améliorent quelques jours après la vaccination.

⁹ European Medicines Agency. Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf

¹⁰ European Medicines Agency. Nuvaxovid. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>

Chez des adultes de 18 ans et plus après une dose de rappel hétérologue, administrée approximativement 6 mois après la primovaccination par le vaccin NVX-CoV2373, dans deux essais de phase 2, qui montrent :

- Les données sur l’interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et Cov-Boost (rappel) qui suggèrent qu’il est possible d’utiliser NVX-CoV2373 après Vaxzevria (que ce soit en primovaccination ou en rappel) et après Comirnaty (en rappel uniquement). Aucune information n’est disponible à ce jour sur l’intérêt d’une vaccination hétérologue avec NVX-CoV2373 (que ce soit pour compléter la primovaccination ou pour le rappel) chez les personnes vaccinées avec Janssen ou Spikevax.
- Les données d’incidence cumulée dans l’essai de phase 3 aux États-Unis et au Mexique suggérant que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection ; la durée de protection ne peut pas être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines).
- Les données d’immunogénicité issues de l’étude COV-BOOST montrant qu’en comparaison à l’effet boost induit avec un vaccin homologue, l’effet boost induit par NVX était supérieur après une primovaccination par Vaxzevria et inférieur après une primovaccination par Comirnaty.
- Les données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l’adulte de 30 ans et plus montrent une bonne tolérance dans son ensemble. Les profils de réactogénicité des événements indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel étaient généralement similaires pour tous les vaccins Covid-19 utilisés, bien que les sujets ayant été vaccinés avec la dose complète de NVX-CoV2373 semblaient avoir un profil plus favorable. La réactogénicité était plus élevée chez les participants âgés entre 30 à 69 ans comparés à ceux âgés des 70 ans et plus.
- L’absence de données d’efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immunodéprimées, et les femmes enceintes et allaitantes, l’absence de données d’efficacité sur les formes asymptomatiques d’infection par le SARS-CoV-2 et sur les infections par les VOC/VOI ayant émergé après la fin du suivi dans les essais, en particulier le sous-variants d’Omicron qui circulent actuellement en France.

Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie vaccinale de primovaccination contre la Covid-19

La HAS conclut à une efficacité du vaccin NVX-CoV2373 contre les formes symptomatiques d’infection par le SARS-CoV-2, en particulier contre les formes sévères, l’efficacité restant toutefois à confirmer sur le long terme, sur la transmission et sur les variants Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais susmentionnés).

Primovaccination

La HAS rappelle que **le vaccin Nuvaxovid (Novavax) peut être utilisé en primovaccination** chez les personnes de 18 ans et plus **qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm**.

La HAS précise que le schéma de primovaccination du vaccin Nuvaxovid repose sur l’administration de 2 doses espacées de 3 semaines.

Dose de rappel

La HAS estime que les données disponibles permettent d’envisager **l’utilisation en rappel du vaccin NVX-CoV2373 chez des sujets primovaccinés de plus de 18 ans** avec le même vaccin (rappel homologue), ainsi qu’avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral (rappel hétérologue) **en alternative aux vaccins à ARNm bivalents seulement chez les sujets qui ne souhaitent ou ne peuvent plus recevoir un vaccin à ARNm**. La HAS recommande que la campagne de rappel actuellement en

cours **soit réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

Interchangeabilité du vaccin Nuvaxovid

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de Nuvaxovid avec les autres vaccins contre la COVID-19 pour terminer le schéma de primovaccination. Les personnes qui ont reçu une première dose de Nuvaxovid doivent recevoir la deuxième dose de Nuvaxovid pour compléter leur schéma de vaccination.

Co-administration du vaccin Nuvaxovid et d'autres vaccins

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une sous-étude d'essai clinique exploratoire (voir paragraphe 1.2.5).

La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque Nuvaxovid était administré concomitamment avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. La HAS considère que la co-administration de Nuvaxovid avec un vaccin antigrippe n'est pas contre-indiqué.

L'administration concomitante de Nuvaxovid et d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

Recommandations particulières

Chez la femme enceinte

Dans l'attente de données complémentaires avec le vaccin NVX-CoV2373, la HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) pour la vaccination des femmes enceintes.

Cet avis sera revu en fonction de l'évolution des connaissances, notamment au regard des résultats complets des essais en cours, des données de pharmacovigilance et des données observationnelles.

La HAS insiste sur la nécessité de maintenir l'ensemble des gestes barrière et des mesures de distanciation sociale, y compris après la vaccination.

Table des annexes

Annexe 1. Tolérance d'une dose de rappel homologue

31

Annexe 1. Tolérance d'une dose de rappel homologue

	Placebo	NVX-CoV2373	
		Primovaccination seule	Primovaccination et dose de rappel
EI sollicités locaux			
Dose 1 (N)	252	253	
Grade ≥ 1	39 (15,5)	131 (51,8)	
Grade 3	0	1 (0,4)	
Dose 2 (N)	242	250	
Grade ≥ 1	22 (9,1)	175 (70,0)	
Grade 3	0	13 (5,2)	
Dose 3 (N)	149	97	97
Grade ≥ 1	12 (8,1)	12 (12,4)	80 (82,5)
Grade 3	0	0	12 (12,4)
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Douleur			
Dose 1 (N)	252	253	
Grade ≥ 1	10 (4,0)	68 (26,9)	
Grade 3	0	0	
Dose 2 (N)	242	250	
Grade ≥ 1	9 (3,7)	114 (45,6)	
Grade 3	0	5 (2,0)	
Dose 3 (N)	149	97	97
Grade ≥ 1	6 (4,0)	7 (7,2)	53 (54,6)
Grade 3	0	0	4 (4,1)
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Sensibilité			
Dose 1 (N)	252	253	
Grade ≥ 1	33 (13,1)	122 (48,2)	
Grade 3	0	1 (0,4)	
Dose 2 (N)	242	250	
Grade ≥ 1	18 (7,4)	163 (65,2)	
Grade 3	0	9 (3,6)	
Dose 3 (N)	149	97	97
Grade ≥ 1	8 (5,4)	11 (11,3)	79 (81,4)
Grade 3	0	0	8 (8,2)

	Placebo	NVX-CoV2373	
		Primovaccination seule	Primovaccination et dose de rappel
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Erythème			
Dose 1 (N)	252	253	
Grade ≥ 1	0 2	(0,8)	
Dose 2 (N)	242	250	
Grade ≥ 1	0	12 (4,8)	
Grade 3	0	3 (1,2)	
Dose 3 (N)	149	97	97
Grade ≥ 1	0	1 (1,0)	10 (10,3)
Grade 3	0	0	1 (1,0)
Gonflement			
Dose 1 (N)	252	253	
Grade ≥ 1	1 (0,4)	2 (0,8)	
Dose 2 (N)	242	250	
Grade ≥ 1	0	14 (5,6)	
Grade 3	0	1 (0,4)	
Dose 3 (N)	149	97	97
Grade ≥ 1	0	0	11 (11,3)
Grade 3	0	0	2 (2,1)
EI sollicités systémiques			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	91 (36,3)	112 (43,9)	
Grade 3	2 (0,8)	10 (3,9)	
Grade 4	2 (0,8)	0	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	66 (27,4)	132 (52,8)	
Grade 3	2 (0,8)	14 (5,6)	
Grade 4	1 (0,4)	0	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	31 (20,8)	18 (18,9)	75 (76,5)
Grade 3	0	0	14 (14,3)
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Fièvre			
Dose 1 (N)	248	255	

	Placebo	NVX-CoV2373	
		Primovaccination seule	Primovaccination et dose de rappel
Grade ≥ 1	6 (2,4)	6 (2,4)	
Grade 3	0	3 (1,2)	
Grade 4	1 (0,4)	0	
Dose 2 (N)	239	249	
Grade ≥ 1	2 (0,8)	11 (4,4)	
Grade 3	0	1 (0,4)	
Grade 4	1 (0,4)	0	
Dose 3 (N)	146	92	98
Grade ≥ 1	1 (0,7)	0	17 (17,3)
Grade 3	0	0	1 (1,0)
Céphalée			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	48 (19,1)	55 (21,6)	
Grade 3	1 (0,4)	1 (0,4)	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	31 (12,9)	74 (29,6)	
Grade 3	1 (0,4)	5 (2,0)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Any Grade (Grade ≥ 1)	16 (10,7)	10 (10,5)	45 (45,9)
Grade 3	0	0	4 (4,1)
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Fatigue			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	52 (20,7)	59 (23,1)	
Grade 3	1 (0,4)	5 (2,0)	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	33 (13,7)	89 (35,6)	
Grade 3	1 (0,4)	7 (2,8)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	16 (10,7)	12 (12,6)	62 (63,3)
Grade 3	0	0	12 (12,2)
Malaise			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	30 (12,0)	31 (12,2)	

	Placebo	NVX-CoV2373	
		Primovaccination seule	Primovaccination et dose de rappel
Grade 3	0	6 (2,4)	
Grade 4	1 (0,4)	0	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	19 (7,9)	66 (26,4)	
Grade 3	0	6 (2,4)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	10 (6,7)	6 (6,3)	46 (46,9)
Grade 3	0	0	6 (6,1)
Grade 4	0	0	1 (1,0)
Douleur articulaire			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	15 (6,0)	17 (6,7)	
Grade 3	0	2 (0,8)	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	9 (3,7)	37 (14,8)	
Grade 3	0	3 (1,2)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	4 (2,7)	3 (3,2)	28 (28,6)
Grade 3	0	0	4 (4,1)
Nausée et vomissement			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	9 (3,6)	15 (5,9)	
Grade 3	0	1 (0,4)	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	9 (3,7)	18 (7,2)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	6 (4,0)	2 (2,1)	13 (13,3)
Douleur musculaire			
Dose 1 (N)	251	255	
Grade ≥ 1	27 (10,8)	51 (20,0)	
Grade 3	0	2 (0,8)	
Dose 2 (N)	241	250	
Grade ≥ 1	16 (6,6)	77 (30,8)	

	Placebo	NVX-CoV2373	
		Primovaccination seule	Primovaccination et dose de rappel
Grade 3	0	6 (2,4)	
Dose 3 (N)	149	95	98
Grade ≥ 1	11 (7,4)	5 (5,3)	50 (51,0)
Grade 3	0	0	7 (7,1)
Grade 4	0	0	1 (1,0)

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19
2. European Medicines Agency. Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf
3. European Medicines Agency. Nuvaxovid. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Amsterdam: EMA; 2022.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
4. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373). Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309579/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-nvx-cov2373
5. Haute Autorité de Santé. Avis n°2022.0014/AC/SESPEV du 17 février 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.
https://www.has-sante.fr/jcms/p_3318200/fr/avis-n2022-0014/ac/sespev-du-17-fevrier-2022-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-du-vaccin-janssen-dans-strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19
6. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>
7. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, *et al.* SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun* 2021;12(1):372.
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
8. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2507>
9. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update. Update as of 3 august 2022. Amsterdam: EMA; 2022.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf
10. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(2):167-79.
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)
11. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
12. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(24):2320-32.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
13. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Borhat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>
14. Munro AP, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10318):2258-76.
[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)
15. Bhiman JN, Richardson SI, Lambson BE, Kgagudi P, Mzindle N, Kaldine H, *et al.* Novavax NVX-COV2373 triggers potent neutralization of Omicron sub-lineages [preprint]. *bioRxiv* 2022.
<http://dx.doi.org/10.1101/2022.07.14.500148>
16. Liu X, Munro AP, Feng S, Janani L, Aley PK, Babbage G, *et al.* Persistence of immunogenicity after seven COVID-19 vaccines given as third dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK: three month analyses of the COV-BOOST trial. *J Infect* 2022;84(6):795-813.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.018>
17. Institut national de santé publique du Québec. Utilisation du vaccin contre la COVID-19 NVX-CoV2373 de Novavax (Nuvaxovid). Avis du Comité sur l'immunisation du Québec, 22 février 2022. Québec: INSPQ; 2022.
<https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3206-utilisation-vaccin-covid-19-novavax.pdf>
18. Ministry of Health, Labour and Welfare. Instructions for the COVID-19 vaccination, may 2022. Tokyo: Ministry of Health, Labour and Welfare; 2022.
<https://www.mhlw.go.jp/content/001006595.pdf>
19. Advisory Committee on Immunization Practices. First batch of 504,000 doses of Novavax vaccine allocated through COVAX to arrive in Taiwan on morning of June 30

[En ligne]. Taipei City: Taiwan Centers for Disease Control; 2022.

<https://www.cdc.gov.tw/En/Bulletin/Detail/jboR2UaTkLkdqMCqc3BpCA?typeid=158>

20. Australian Technical Advisory Group on Immunisation. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) recommendations on the use of a booster dose of COVID-19 vaccine, 25 august 2022. Canberra: ATAGI; 2022.

<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2022/08/atagi-recommendations-on-the-use-of-a-booster-dose-of-covid-19-vaccine.pdf>

21. Swissmedic. Autorisation du vaccin Nuvaxovid contre le COVID-19 à partir de 12 ans et pour la vaccination de rappel, 02 septembre 2022. Berne: Swissmedic; 2022.

<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/news/coronavirus-covid-19/nuvaxovid-booster-befristete-zl-ab-12-jahren.html>

22. Ministry of Health. The Novavax COVID-19 vaccine will be available in HMOs soon, 04 september 2022. Jerusalem: Ministry of Health; 2022.

<https://www.gov.il/en/departments/news/04092022-02>

23. Health Service Executive. FAQs COVID-19 vaccine. Can Nuvaxovid® be used as a booster dose for people who have a contraindication to an mRNA vaccine or who have declined other COVID-19 vaccines? [En ligne]. Dublin: HSE; 2022.

<https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/hcpinfo/covid19vaccineinfo4hps/faqscovidvacc/faqsc19v.html>

24. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against

COVID-19. Interim guidance. First issued 20 december 2021. Updated 27 september 2022. Geneva: WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-novavax-nvx-cov2373>

25. U.S. Food and Drug Administration. Emergency use authorization (EUA) of the NOVAVAX COVID-19 vaccine, adjuvanted to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19). Fact sheet for healthcare providers administering vaccine (vaccination providers). Revised october 19, 2022. Silver Spring: FDA; 2022.

<https://www.fda.gov/media/159897/download>

26. Government of Singapore. Groups eligible for COVID-19 booster vaccination. Updated 7 november 2022. Singapore: Government of Singapore; 2022.

<https://www.gov.sg/article/groups-eligible-for-covid-19-booster-vaccination>

27. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Nuvaxovid dispersion for injection COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. London: MHRA; 2022.

<https://www.gov.uk/government/publications/regulatory-approval-of-covid-19-vaccine-nuvaxovid>

28. Ministry of Health. COVID-19 vaccines: getting Novavax. Last updated: 10 november 2022 [En ligne]. Wellington: Ministry of Health; 2022.

<https://www.health.govt.nz/covid-19-novel-coronavirus/covid-19-vaccines/covid-19-vaccines-getting-novavax>

29. Robert Koch Institut. Beschluss der STIKO zur 23. aktualisierung der COVID-19-impfempfehlung. Epidemiol Bull 2022;(46):3-21.

Abréviations et acronymes

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMMc	Autorisation de Mise sur le Marché conditionnelle
ARNm	Acide ribonucléique messenger
CSS	Code de la sécurité sociale
EHPAD	Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IgG	Immunoglobuline G
IM	Intramusculaire
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
MGT	Moyenne géométrique des titres
NVX	Novavax
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMG	Ratio des moyennes géométriques
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
USLD	Unités de soins de longue durée
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

