



# Recommandation de vaccination contre le COVID-19 avec le vaccin sous-unitaire avec adjuvant Nuvaxovid<sup>®</sup> de Novavax (état 13 avril 2022)

Office fédéral de la santé publique (OFSP) et Commission fédérale pour les vaccinations (CFV)

## Table des matières

<b>1. Contexte</b>	<b>2</b>
1.1 Stratégie de vaccination contre le COVID-19	2
<b>2. Recommandations de vaccination avec le Nuvaxovid<sup>®</sup></b>	<b>3</b>
2.1 Recommandation de vaccination pour la primovaccination	3
2.1.1 Schéma de vaccination pour la primovaccination	3
2.1.2 Schéma de vaccination pour les personnes ayant eu un COVID-19 confirmé	4
2.2 Mise en œuvre de la vaccination	4
2.2.1 Indication, mesures de précaution et contre-indications	4
2.2.2 Consentement éclairé	5
2.2.3 Administration	6
2.2.4 Documentation de la vaccination	6
<b>3. Caractéristiques du Nuvaxovid<sup>®</sup> (NVX-CoV2373)</b>	<b>6</b>
3.1 Composition et mécanisme d'action de ce vaccin sous-unitaire avec adjuvant	6
3.2 Composants	7
3.3 Autorisation	7
3.4 Immunogénicité humorale et cellulaire	7
3.4.1 Primovaccination avec le Nuvaxovid <sup>®</sup>	7
3.4.2 Immunogénicité par rapport aux variants préoccupants (variants of concern, VOC)	8
3.5 Efficacité dans les études cliniques	8
3.5.1 Primovaccination avec le Nuvaxovid <sup>®</sup>	8
3.5.2 Efficacité contre les variants	10
3.5.3 Efficacité chez les personnes immunodéprimées	10
3.6 Effets indésirables de la vaccination	12
3.7 Administration concomitante avec d'autres vaccins	14
3.8 Données actuelles sur l'immunogénicité et la sécurité d'une vaccination de rappel (« booster ») homologue ou hétérologue avec le Nuvaxovid <sup>®</sup>	14
<b>4. Documentation et déclaration des effets indésirables de la vaccination (EIV)</b>	<b>14</b>
<b>5. Caractère volontaire de la vaccination</b>	<b>15</b>
<b>6. Prise en charge des coûts</b>	<b>15</b>
<b>Annexe 1 : Groupes cibles de la vaccination contre le COVID-19</b>	<b>16</b>
<b>Annexe 2 : Recommandations pour la vaccination des personnes allergiques aux vaccins contre le COVID-19 (procédure selon les antécédents d'allergie)</b>	<b>17</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>18</b>



## Index des tableaux, illustrations et documents annexés

Tableau 1 : <b>Recommandation de vaccination</b> avec le Nuvaxovid® de Novavax	<a href="#">Page 3</a>
Tableau 2 : <b>Efficacité</b> du Nuvaxovid® contre les formes symptomatiques et sévères du COVID-19	<a href="#">Page 11</a>
Annexe 1 : <b>Groupes cibles de la vaccination</b> contre le COVID-19	<a href="#">Page 16</a>
Annexe 2 : Recommandations de vaccination des personnes atteintes de <b>maladies allergiques</b> aux vaccins contre le COVID-19 (procédure selon les antécédents d'allergie)	<a href="#">Page 17</a>

## 1. Contexte

La recommandation de vaccination avec le vaccin sous-unitaire à base de protéines Nuvaxovid® de Novavax (NVX-CoV2373) repose sur la [stratégie de vaccination contre le COVID-19](#) définie par l'OFSP et la CFV, ainsi que sur l'état actuel de la situation épidémiologique et de la couverture vaccinale contre le COVID-19 en Suisse.

En Suisse, la mise sur le marché de Nuvaxovid® a été autorisée par Swissmedic le 13 avril 2022. La recommandation de vaccination avec le vaccin sous-unitaire avec adjuvant Nuvaxovid® de Novavax enrichit l'offre de vaccins contre le COVID-19 d'une troisième technologie et d'un quatrième vaccin.

### 1.1 Stratégie de vaccination contre le COVID-19

Conformément à la stratégie de vaccination, les objectifs prioritaires de la vaccination contre le COVID-19 demeurent les suivants :

1. diminution de la charge de morbidité, notamment des formes graves et des cas mortels de COVID-19 ;
2. maintien des capacités du système de santé ;
3. réduction des conséquences sanitaires, psychiques, sociales et économiques négatives de la pandémie de COVID-19.

Sur la base des caractéristiques connues des vaccins, l'élément clé pour atteindre ces objectifs est, depuis le début de la vaccination, une stratégie axée sur les groupes à risque, par ordre de priorité décroissant (cf. [annexe 1](#) et stratégie de vaccination). **La stratégie suisse de vaccination contre le COVID-19 est basée principalement sur les vaccins à ARNm** (cf. [Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#)). Cette technologie vaccinale à ARNm se révèle à l'heure actuelle très efficace et sûre pour une utilisation à large échelle. La recommandation de vaccination avec le vaccin à vecteur adénoviral Janssen (29.9.2021) a permis d'élargir l'offre de vaccins contre le COVID-19. Désormais, un quatrième vaccin est disponible en Suisse sous la forme du vaccin sous-unitaire avec adjuvant **NVX-CoV2373 de Novavax**. Développé avec la participation de la [Coalition pour les innovations en matière de préparation aux épidémies](#) (en anglais *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*, CEPI), il a bénéficié à fin 2021 d'une autorisation d'utilisation d'urgence de l'OMS.

Les résultats des études d'autorisation du **NVX-CoV2373** (cf. chapitre 3.6) réalisées aux États-Unis, au Mexique et au Royaume-Uni indiquent qu'avec un taux >96 %, l'administration de deux doses de Nuvaxovid est aussi efficace contre les infections symptomatiques par le SARS-CoV-2 que les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®), qui offrent une protection de 94 à 95 % contre la souche initiale de Wuhan et les virus apparentés. L'efficacité de deux doses de Nuvaxovid® contre les infections symptomatiques s'est révélée nettement supérieure à celle obtenue après l'administration d'une dose du vaccin à vecteur adénoviral COVID-19 Vaccine Janssen® (66 - 67 %). Contre les formes sévères du COVID-19, l'efficacité du Nuvaxovid® est comparable à celle des vaccins à ARNm. Dans une étude menée en Afrique du Sud, le Nuvaxovid® a cependant montré une efficacité réduite de quelque 50 % contre une infection symptomatique au COVID-19 par le variant Bêta prédominant en Afrique australe



en 2021. La disponibilité des données sur l'efficacité contre les variants Delta et Omicron est encore limitée.

Les antigènes Spike sont fabriqués par le Serum Institute of India. Dans l'Union européenne, le vaccin est produit en République tchèque, en Espagne et en Pologne sous le nom de marque Nuvaxovid®. En Suisse, la titulaire de l'autorisation du Novaxovid® est la société Future Health Pharma GmbH, 8620 Wetzikon, ZH. En Inde, le vaccin est fabriqué sous le nom de marque Covovax® par le Serum Institute of India.

## 2. Recommandations de vaccination avec le Nuvaxovid®

### 2.1 Recommandation de vaccination pour la primovaccination

Sur la base des caractéristiques des vaccins à ARNm et du manque de données actuelles concernant la durée de protection du Nuvaxovid®, il est recommandé **pour l'instant** de recourir en premier lieu à des **vaccins à ARNm pour tous les groupes cibles visés par la stratégie de vaccination**.

Le vaccin Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) offre une bonne protection contre les formes sévères de la maladie et permet également d'éviter des infections symptomatiques légères. Cependant, la protection contre les infections légères par les variants Alpha et Bêta est fortement réduite par rapport à la souche initiale de Wuhan, et seules quelques données concernant les variants Delta et Omicron ont été publiées à ce jour. Sur la base de ces caractéristiques et de l'autorisation de mise sur le marché par Swissmedic, la CVF et l'OFSP recommandent deux doses de Nuvaxovid® aux personnes suivantes (cf. également tableau 1) : **personnes de 18 ans et plus, hormis les femmes enceintes ou allaitantes, qui ne peuvent pas se faire vacciner avec un vaccin à ARNm (Spikevax® de Moderna ou Comirnaty® de Pfizer/BioNTech) pour des raisons médicales<sup>1</sup> ou qui refusent les vaccins à ARNm.**

(Pour les personnes immunodéprimées, cf. chapitre 2.2.1).

#### 2.1.1 Schéma de vaccination pour la primovaccination

Pour la primovaccination, **le schéma de vaccination recommandé prévoit l'administration de deux doses de Nuvaxovid® dans un intervalle de 4 semaines**. L'intervalle minimal autorisé est de 21 jours.

L'administration se fait par voie **intramusculaire. (i.m.)**

**Tableau 1 : Recommandation de vaccination pour la primovaccination avec le Nuvaxovid® de Novavax**

Nom du vaccin (désignation technique) Entreprise	Âge et groupe cible	Schéma de vaccination recommandé (et autorisé) pour la primovaccination (lien : <a href="http://www.swissmedicinfo.ch">www.swissmedicinfo.ch</a> )	
		Nombre de doses (voie d'administration) Volume	Intervalle recommandé
Nuvaxovid® (NVX-CoV2373) de Novavax	Toutes les personnes <b>à partir de 18 ans</b> , hormis les femmes enceintes ou allaitantes <sup>a)</sup> , qui ne peuvent pas se faire vacciner avec un vaccin à ARNm pour des raisons médicales <sup>1)</sup> ou qui refusent les vaccins à ARNm.	2 doses (i.m.) à 0,5 ml	<b>4 semaines</b> (intervalle minimal selon autorisation : 3 semaines)

<sup>1</sup> Contre-indication à la vaccination à ARNm conformément aux recommandations de la Société suisse d'allergologie et d'immunologie, cf. [annexe 2](#). Pour les recommandations de vaccination pour les personnes qui, après l'administration de la première dose d'un vaccin à ARNm, ont présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique sévère de nature non allergique confirmée par un spécialiste, cf. les [Recommandations de vaccination pour les vaccins ARNm contre le COVID-19, chapitre 10.5](#).



a) La vaccination des femmes enceintes ou allaitantes avec le Nuvaxovid® n'est pas recommandée pour l'instant au vu du manque de données disponibles à ce jour en matière de sécurité.

À l'heure actuelle, on ne dispose d'aucune donnée issue d'études concernant la réponse immunitaire ou l'efficacité obtenue après un schéma de vaccination hétérologue à deux doses pour la primovaccination, à savoir une dose de Nuvaxovid administrée avant ou après l'injection d'un vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur. Ce schéma de vaccination hétérologue n'est ni inclus dans l'autorisation ni recommandé de manière générale. Pour les exceptions, voir les recommandations de vaccination pour les personnes qui, après l'administration de la première dose d'un vaccin à ARNm, ont présenté une réaction anaphylactique ou une réaction systémique sévère de nature non allergique confirmée par un spécialiste (chapitre 10.5 des ).

### 2.1.2 Schéma de vaccination pour les personnes ayant eu un COVID-19 confirmé

Pour les personnes qui ont eu un COVID-19 confirmé, une dose du vaccin **Nuvaxovid®** est recommandée pour la primovaccination de manière analogue à la vaccination avec un vaccin ARNm. Il est recommandé d'administrer le vaccin rapidement à compter d'un **intervalle minimal de 4 semaines** et dans les 3 mois après l'infection ou dès que possible si le virus a été contracté plus de 3 mois auparavant (pour des informations détaillées concernant le schéma vaccinal, cf. les [Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#)).

## 2.2 Mise en œuvre de la vaccination

### 2.2.1 Indication, mesures de précaution et contre-indications

#### *Indication à la vaccination :*

- La vaccination avec le Nuvaxovid® est recommandée à toutes les personnes **à partir de 18 ans**, hormis les femmes enceintes et allaitantes, qui ne peuvent pas se faire vacciner avec un vaccin à ARNm pour des raisons médicales<sup>2</sup> ou qui refusent les vaccins à ARNm.
- La vaccination doit être reportée en cas de **maladie sévère aiguë** ou de **fièvre** (38 °C ou plus). Après une **infection confirmée au SARS-CoV-2** ou après guérison d'un COVID-19 confirmé, il convient d'attendre 4 semaines avant la vaccination. Le vaccin peut en revanche être administré en cas de refroidissement léger.
- Pour les personnes **immunodéficientes**, y compris celles recevant un traitement immunosuppresseur, il est recommandé de se faire vacciner contre le COVID-19 **en priorité** avec les **vaccins à ARNm** autorisés en Suisse jusqu'à ce que des données scientifiques suffisantes soient disponibles concernant le NVX-CoV2373 (pour des informations détaillées, cf. chapitre 3.3 des [Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#)). L'efficacité du Nuvaxovid® (comme celle de tous les autres vaccins) peut être moindre chez les personnes immunodéficientes, et l'administration de ce vaccin ne doit être envisagée que si, dans le cadre d'une évaluation individuelle des bénéfices-risques (efficacité, tolérance), le bénéfice potentiel l'emporte sur les risques, y compris en comparaison avec la vaccination avec un vaccin à ARNm.

#### *Mesures de précaution :*

- Les précautions en cas de réaction allergique incluent un personnel de santé formé ayant un accès direct à du matériel d'urgence, y compris l'adrénaline (par exemple, un auto-injecteur), et une surveillance pendant au moins 15 minutes sur le lieu de vaccination après la première dose et 5 minutes après la deuxième dose si la première a été bien tolérée.
- En cas d'antécédents d'anaphylaxie à d'autres vaccins ou d'allergies sévères aiguës sans facteur déclenchant connu, il convient de procéder à des clarifications préalables et de prendre des mesures de précaution, comme pour la vaccination avec d'autres vaccins (cf. plan de vaccination).



- Chez les personnes anticoagulées, il est important d'appliquer une bonne compression après l'injection intramusculaire.
- Les mesures de précaution usuelles pour la vaccination s'appliquent (règles d'hygiène, respect des consignes de conditionnement selon les instructions du fabricant, techniques d'injection, information et mise en sécurité du patient, matériel en cas de réaction grave, mesures de traçabilité des lots et des personnes vaccinées).

#### **Contre-indications :**

- Une anamnèse d'hypersensibilité ou de réaction allergique au Nuvaxovid® ou à l'un de ses composants (principe actif, adjuvant ou excipient, cf. chapitre 3.2) est une contre-indication à la vaccination. Cf. aussi l'annexe 2 : recommandations de vaccination des personnes atteintes de maladies allergiques aux vaccins contre le COVID-19 (procédure selon les antécédents d'allergie)
- Vu l'insuffisance de données concernant la sécurité du Nuvaxovid® pour les femmes enceintes ou allaitantes à ce jour, le vaccin n'est actuellement pas recommandé pour ce groupe cible.

#### **2.2.2 Consentement éclairé**

D'un point de vue juridique, les vaccinations sont des atteintes à l'intégrité physique qui ne sont légitimes que si la personne concernée donne son consentement éclairé. Les personnes capables de discernement et souhaitant se faire vacciner ou leurs représentants légaux doivent être informés sur la vaccination, et leur consentement éclairé doit être documenté, sans qu'une signature ne soit nécessaire.

#### **Pour donner leur consentement éclairé, les personnes intéressées ont besoin d'informations sur :**

- la vaccination : type, nombre d'injections, avantages et inconvénients, tolérance, efficacité ;
- les mesures de protection individuelles devant continuer à être respectées (distance, masque, hygiène, etc.)
- les alternatives à la vaccination : maladie naturelle, traitement médicamenteux ;
- les effets indésirables de la vaccination (EIV) et la marche à suivre en cas d'apparition de symptômes ;
- la gratuité de la vaccination pour elles.

Dans le cadre de la vaccination contre le COVID-19, les données sur les vaccinations effectuées sont également enregistrées électroniquement et évaluées de manière anonyme à des fins statistiques. Il convient de signaler ce stockage électronique lors de l'entretien d'information. Le consentement doit donc être obtenu et documenté pour la vaccination et pour la collecte de données. Les informations orales devraient être complétées par la mise à disposition d'un document (par ex. : fiches d'information). Il faut également offrir la possibilité de poser des questions.

#### **Qui donne le consentement dans le cas de personnes qui ne sont pas/plus capables de discernement ?**

Avant la vaccination, il convient de connaître la volonté présumée de la personne incapable de discernement, soit par le biais des directives anticipées du patient, soit par l'intermédiaire de personnes habilitées à représenter la personne (généralement les plus proches parents) ou d'un représentant officiellement désigné (curateur / curatrice). En l'absence de directive préalable ou de curatelle, ce sont les proches de la personne incapable de discernement qui prennent les décisions pour elle et ce, dans un ordre précis, défini par la loi (ordre en cascade). Sont considérés comme des proches l'époux/l'épouse ou le/la partenaire enregistré(e) ainsi que les autres personnes vivant en ménage commun avec la personne concernée, puis les descendants, les parents et enfin les frères et sœurs.

#### **Que signifie « capable de discernement » ?**



Est capable de discernement toute personne en mesure d'évaluer une situation et ses conséquences et de prendre les décisions adéquates. La capacité de discernement doit être clarifiée à l'aune de la situation concrète et de la problématique abordée. Le consentement doit être documenté.

### 2.2.3 Administration

- Les vaccins sous-unitaires sont injectés par voie **intramusculaire** dans le muscle deltoïde.
- Après l'administration de la première dose, la personne doit rester en observation **sur le site de vaccination** pendant au moins **15 minutes**. Si la première dose a été bien tolérée, une observation de **5 minutes** suffit lors de la deuxième vaccination.
- Le vaccin est également administré par voie intramusculaire **chez les personnes anticoagulées**. Il est alors important d'effectuer une bonne compression après l'injection : cf. [plan de vaccination](#), chapitre 5e).
- Pour l'administration concomitante du Nuvaxovid® et d'autres vaccins (pas contre le COVID-19) : cf. chapitre 3.7.

### 2.2.4 Documentation de la vaccination

Toute personne qui se fait vacciner reçoit un certificat de vaccination, qui mentionne la date, le vaccin avec le nom commercial, le fabricant, la dose, le numéro de lot ainsi que le nom de la personne responsable de la vaccination, respectivement le nom de la personne ayant administré le vaccin.

## 3. Caractéristiques du Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)

### 3.1 Composition et mécanisme d'action de ce vaccin sous-unitaire avec adjuvant

Nuvaxovid® se compose d'une sous-unité (en anglais *subunit*) recombinante du **SARS-CoV-2**, à savoir la **glycoprotéine Spike (S)**, complétée par un adjuvant (renforteur d'efficacité).

Contrairement aux vaccins à ARNm, avec lesquels les cellules somatiques produisent elles-mêmes la **glycoprotéine Spike (S)**, le Nuvaxovid contient une certaine quantité de glycoprotéines S (5 µg) qui est injectée directement au moment de la vaccination. Plusieurs vaccins sous-unitaires sont déjà utilisés depuis les années 1970 (par ex. contre l'hépatite B). Dans le cas du Nuvaxovid®, la glycoprotéine S est produite en introduisant des gènes légèrement modifiés de la glycoprotéine S du SARS-CoV-2 dans un baculovirus. Les baculovirus sont une grande famille de virus, qui n'infectent pas les cellules de mammifères mais les cellules d'insectes. Les baculovirus dotés de la glycoprotéine vS sont cultivés dans une lignée cellulaire de mites (Sf9). Jusqu'à 14 glycoprotéines Spike recombinantes ainsi créées sont ensuite assemblées pour former des particules lipidiques synthétiques d'une taille similaire à celle des coronavirus. [1]

L'**adjuvant Matrix-M est une particule** composée de saponine (extraite de l'arbre *Quillaja saponaria* ou « bois à l'écorce de savon »), de cholestérol et de phospholipides. Matrix-M est un complexe immunostimulant (ISCOM) qui stimule aussi bien la réponse immunitaire humorale (cellules B et anticorps) que la réponse immunitaire cellulaire (notamment via les cellules Th1 auxiliaires). En tant que renforteur de l'efficacité, Matrix-M est également utilisé dans des candidats vaccins, par ex. contre la malaria (Malaria R21 ; 2019) ou contre la grippe (NanoFlu ; 2021). La saponine sert elle aussi d'adjuvant dans d'autres vaccins autorisés (par ex. le vaccin Shingrix contre le zona). La sécurité et l'immunogénicité de l'adjuvant **Matrix-M** ont préalablement été confirmées dans une étude de non-infériorité effectuée avec un vaccin contre la grippe auprès de 1333 personnes âgées d'au moins 65 ans et dans la phase 2b d'une étude du vaccin antipaludéen R21 réalisée auprès 450 enfants âgés de 5 à 17 mois. [2, 3]



## 3.2 Composants

Une dose de (0,5 mL) de Nuvaxovid® contient 5 µg de particules lipidiques de la glycoprotéine recombinante Spike et 50 µg de l'adjuvant Matrix-M (cf. également point 3.1). Les autres **composants (excipients)** du Nuvaxovid® sont les suivants : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, hydrogénophosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, cholestérol, phosphatidylcholine (y compris tout-rac- $\alpha$ -Tocophérol), dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique et eau pour préparations injectables. (lien : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

## 3.3 Autorisation

Le 13 avril 2022, le vaccin recombinant avec adjuvant contre le COVID-19 **NVX-CoV2373** a reçu une autorisation de mise sur le marché par [Swissmedic](http://www.swissmedicinfo.ch) sous le nom **Nuvaxovid®** pour les **personnes âgées de 18 ans et plus**.

Le NVX-CoV2373 a bénéficié pour la mi-février 2022 d'une **autorisation d'utilisation d'urgence** de l'**OMS** pour les personnes âgées de 18 ans et plus (**17.11.2021** ; [4]), d'une autorisation de l'EMA [5] s'appliquant aussi au Royaume-Uni, d'une autorisation aux Philippines et en Inde (sous le nom de « Covovax® ») et d'une **autorisation complète** ordinaire provisoire (*provisional approval*) valable pour une durée de six mois en **Australie** [6].

Stockage, préparation et administration

Le vaccin Nuvaxovid doit être conservé au réfrigérateur et à l'abri de la lumière à des températures situées entre 2 °C et 8 °C. Il ne doit pas être congelé. La durée de stockage des flacons fermés est de 9 mois. Une fois entamé, un flacon doit être conservé entre 2 °C et 25 °C et utilisé dans les 6 heures. Un flacon multidose contient 10 doses de 0,5 mL prêtes à l'emploi. Chaque dose de 0,5 mL est extraite au moyen d'une aiguille et d'une seringue stériles et injectée par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du bras. Pour le stockage et la préparation du vaccin, veuillez consulter l'information professionnelle de Swissmedic. (lien : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch))

## 3.4 Immunogénicité humorale et cellulaire

### 3.4.1 Primovaccination avec le Nuvaxovid®

L'immunogénicité et la sécurité du vaccin sous-unitaire avec adjuvant contre le COVID-19 NVX-CoV2373 ont été évaluées dans le cadre d'une étude randomisée contrôlée (ERC) de phase 1/2 menée en Australie (Keech et al. [7]) ainsi que dans le cadre d'une ERC de phase 2 réalisée en Australie et aux États-Unis (Formica et al. [8]) Les deux études visaient aussi à étudier le meilleur dosage (comparaison entre 5 et 25 µg), la nécessité d'une deuxième dose dans un intervalle de 21 jours et l'ajout de 50 µg de Matrix-M1.

L'étude de phase 1/2 de Keech et al. (131 personnes en bonne santé âgées de 18 à 59 ans dont 23 ont reçu un placebo [NaCl]) portait principalement sur la réactogénicité et l'immunogénicité (titres d'anticorps IgG anti-Spike [ELISA] au 35<sup>e</sup> jour après la 2<sup>e</sup> dose) et subsidiairement sur la neutralisation du virus de type sauvage (test de microneutralisation), les réactions des cellules T (*cytokine staining*) et les effets indésirables de la vaccination. [7] Deux doses du vaccin NVX-CoV2373 injectées à des personnes séronégatives pour le SARS-CoV-2 ont déclenché une réponse immunitaire robuste (séroconversion), avec des anticorps se liant à la protéine Spike 7 jours après la 2<sup>e</sup> dose. Chez les personnes vaccinées, les titres d'anticorps étaient légèrement plus élevés que dans le sérum de personnes guéries du SARS-CoV-2. La présence de l'adjuvant Matrix-M a entraîné une réponse immunitaire robuste, permis d'économiser des antigènes et provoqué une solide réaction CD4+ T helper (TH1) avec un profil TH1 favorable (sécrétion d'IFN gamma, IL-2).



La deuxième administration de 5 µg de l'antigène avec adjuvant a induit une moyenne géométrique des titres (MGT) de 63'160 IgG anti-Spike (unités ELISA). Cette valeur était environ 8 fois supérieure à celle des sérums de patients non vaccinés convalescents après un COVID-19 symptomatique traité en ambulatoire (IC>99% valeur de neutralisation du virus de type sauvage: 7420) et se situait également légèrement en-dessus de celle des patients COVID-19 convalescents après hospitalisation (53 391).

Dans le test de microneutralisation vis-à-vis du SARS-CoV-2 « sauvage », les taux moyens d'anticorps neutralisants à 99%, 14 jours après la 2<sup>e</sup> dose de vaccin (5 µg) adjuvée, était de 3906. En comparaison, les valeurs des sérums de convalescents étaient de 837 pour les patients COVID-19 symptomatiques ambulatoires et de 7457 pour les personnes hospitalisées en raison du COVID-19. (Keech et al. [7])

Dans l'étude de phase 2 de Formica et al. (1283 personnes en bonne santé de groupes de personnes âgées de 18 à 59 ans [55 %] et de 60 à 84 ans [45 %] dont 257 personnes ont reçu un placebo et 1026 personnes le vaccin à des doses diverses, avec ou sans adjuvant), l'essai portait prioritairement sur l'immunogénicité (IgG dirigées contre la protéine Spike), la réactogénicité sur 7 jours et les effets indésirables de la vaccination. Parmi les critères secondaires importants figuraient notamment les anticorps neutralisants contre le virus de type sauvage. [5]. Les deux schémas à deux doses (5-µg et 25-µg) de NVX-CoV2373 ont induit des réponses immunitaires robustes chez les participants jeunes et âgés. Dans le schéma à deux doses de 5 µg, la moyenne géométrique des titres (MGT) d'IgG contre la protéine Spike 14 jours après la deuxième dose s'élevaient à 44 421 EU/mL (intervalle de confiance [IC] 95 % : 37 929 - 52 024). Dans le groupe des moins de 60 ans, les MGT se montaient à 65 019 (55 485 - 76 192) et chez les plus de 60 ans à 28 137 (21 617 - 36 623) EU/mL

Les valeurs correspondantes des titres pour la microneutralisation du virus de type sauvage (concentration inhibitrice IC<sub>50%</sub>) étaient de 2201 (CI à 95 % : 1343 - 3608) pour le groupe plus jeune et de 981 (560 - 1717) pour le groupe plus âgé, avec des taux de séroconversion de 100 % dans les deux groupes. Les réactions aux anticorps neutralisants ont dépassé celles d'un panel de sérums de convalescents dans les deux groupes d'âge. [8]

### 3.4.2 Immunogénicité par rapport aux variants préoccupants (variants of concern, VOC)

Selon une prise de position concernant l'immunogénicité par rapport au variant **Omicron** BA.1 publiée en décembre 2021 par la société Novavax [Link](#), les titres d'anticorps ont été analysés suite à l'apparition des variants préoccupants Alpha, Bêta et Delta dans les études de phase 1/2 de Novavax alors en cours en Australie et aux États-Unis. En août 2021, les participants qui avaient reçu une troisième dose de NVX-CoV2373 en rappel après 6 mois ont fait l'objet d'un examen axé sur les titres d'anticorps contre différents variants préoccupants (cf. également le point 3.8.). Après la dose de rappel, les anticorps IgG anti-Spike étaient fonctionnels, avec des titres de microneutralisation multipliés par 4,6 à 5,5, ce qui est une augmentation supérieure à ce qui a été obtenu après les deux premières doses dans les études de phase 3. Une analyse post-hoc a en outre révélé une efficacité de 94 % contre le variant Alpha. [9]

## 3.5 Efficacité dans les études cliniques

### 3.5.1 Primovaccination avec le Nuvaxovid®

L'efficacité clinique de deux doses de Nuvaxovid® (5 µg avec adjuvant) à 21 jours d'intervalle chez les adultes âgés de 18 à 84 ans a fait l'objet de trois études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo de phase 2b (en Afrique du Sud) et de phase 3 (au Royaume-Uni et aux États-Unis/Mexique). [10–12] Le **tableau 2** offre un aperçu des trois études et de leurs résultats concernant l'efficacité clinique du Nuvaxovid®.

#### **Analyses d'efficacité primaires face à des formes symptomatiques (modérées à sévères) du COVID-19 confirmées par PCR**

Dans l'étude de phase 2a-b de **Shinde V. et al., en Afrique du Sud** [12], 3698 personnes âgées de 18 à 84 ans ont été suivies. Parmi elles, 951 étaient séropositives pour le VIH (25 %) et âgées de 18 à



64 ans. Les critères d'évaluation primaires étaient l'efficacité et la sécurité du Nuvaxovid® dans le cas d'une infection symptomatique au COVID-19 confirmée par PCR  $\geq$  7 jours après la 2<sup>e</sup> dose. Parmi les 2684 participants sans anticorps contre le SARS-CoV-2 au début de l'étude, 15 personnes du groupe vacciné et 29 du groupe placebo ont développé une infection symptomatique au COVID-19, ce qui correspond à une efficacité vaccinale de 49,4 % (IC 95 % : 6,1 - 72,8). L'efficacité chez les participants négatifs pour le VIH s'est élevée à 60,1 % (19,9 - 80,1). 38 des 41 isolats séquencés (92,7 %) présentaient le variant B.1.351 (Bêta) du SARS-CoV-2, contre lequel l'analyse d'efficacité post hoc a établi un taux de 51,0 % (-0,6 - 76,2) chez les participants négatifs pour le VIH. Chez les participants positifs pour le VIH, l'efficacité était nettement moindre.

Dans l'**étude de phase 3**, menée conformément au protocole avec 14 039 participants sans anticorps contre le SARS-CoV-2 (âgés de 18 à 84 ans) répartis sur 33 sites au Royaume-Uni, des adultes âgés de 18 à 84 ans ont été randomisés selon un rapport de 1 pour 1 pour deux injections intramusculaires de 5 µg de NVXCoV2373 ou un placebo à 21 jours d'intervalle. L'analyse d'efficacité primaire portait sur une infection légère, modérée ou sévère au SARS-CoV-2 confirmée par PCR, apparue au moins 7 jours après la deuxième dose. Parmi les participants, 27,9 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 44,6 % présentaient une maladie cardiovasculaire, respiratoire ou endocrinienne chronique préexistante ou une infection au VIH. Des infections sont survenues chez 10 participants du groupe vacciné et 96 du groupe placebo suite à des symptômes apparus au moins 7 jours après la deuxième injection, ce qui correspond à une efficacité vaccinale de 89,7 % (IC 95 % : 80,2 - 94,6). Les 5 cas qui ont développé une forme sévère de COVID-19 appartenaient tous au groupe ayant reçu un placebo. [11]

Dans l'**étude de phase 3** menée aux États-Unis et au Mexique entre la fin décembre 2020 et la mi-février 2021, 29 040 participants séronégatifs pour le SARS-CoV-2 âgés de 18 ans ou plus (âge moyen 47 ans ; 12,6 % âgés de 65 ans ou plus) ont été randomisés selon un rapport de 2 pour 1, 19 714 recevant le vaccin et 9868 un placebo (NaCl). Les participants ont reçu deux doses de NVX-CoV2373 ou deux doses de placebo à 21 jours d'intervalle. La population analysée a été observée jusqu'au 19 avril 2021 (durée médiane du suivi de l'efficacité d'environ 3 mois). Le critère principal était l'efficacité contre les infections au COVID-19 confirmées par PCR au moins 7 jours après la deuxième dose. Sur une période de 3 mois, 77 cas de COVID-19 ont été constatés, 14 dans le groupe des personnes vaccinées et 63 dans le groupe placebo (selon le protocole efficacité de 90,4 % ; IC 95 % : 82,9 - 94,6 ; P <0,001). [10]

Une étude comprenant plus de 30 000 jeunes et portant sur l'immunogénicité, l'efficacité et la sécurité est en cours aux États-Unis en vue d'étendre le vaccin aux jeunes **de 12 à 17 ans** (lien : Clinical-Trials.gov: [NCT04611802](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04611802)). À la date du 1<sup>er</sup> mars, aucune étude n'avait encore été publiée. Bien que l'analyse intermédiaire menée par la société indique un bon niveau de tolérance et d'efficacité pour les enfants et les adolescents âgés de 12 à 17 ans à ce jour, les chiffres sont encore restreints.

### **Efficacité contre les formes sévères de COVID-19**

Le nombre total de **formes sévères et critiques de COVID-19** enregistrées dans l'ensemble des trois études n'était que de 20 cas. Soit un chiffre relativement faible pour quelque 47 600 participants, dont la majorité avaient reçu le NVX-CoV2373. Les formes sévères de COVID-19 ne sont apparues que dans les groupes placebo. Le résultat purement mathématique de l'efficacité, qui pourrait atteindre 100 %, établit toutefois clairement l'utilité du Nuvaxovid® pour protéger contre les formes sévères de COVID-19 (**tableau 2**), puisque le niveau de protection est similaire à celui des vaccins à ARNm. Dans l'étude de phase 3 (États-Unis et Mexique), 10 cas modérés et 4 cas graves ont été recensés, tous dans le groupe placebo. [10]

Aucun **décès lié au COVID-19** ne s'est produit dans le cadre des trois études ni dans aucun des groupes analysés. À noter cependant que la grande majorité des participants aux études faisait partie de l'un des groupes vaccinés (et non d'un groupe placebo).



### 3.5.2 Efficacité contre les variants

Les trois études de phase 2b et de phase 3 susmentionnées ont porté sur l'efficacité contre les variants préoccupants **Alpha et Bêta**. L'efficacité contre les variants en circulation en Afrique du Sud à la fin 2020 (principalement le variant Bêta) était de quelque 50 %. [12] Une analyse post hoc de l'étude de phase 3 au Royaume-Uni a démontré un taux d'efficacité de 86,3 % (71,3 - 93,5) contre le variant (Alpha) B.1.1.7 et de 96,4 % (73,8 - 99,5) contre la souche Wuhan/WIV04/2019, c'est-à-dire des variants autres que le B.1.1.7. [11] Dans l'étude de phase 3 menée aux États-Unis et au Mexique, les génomes viraux séquencés représentaient pour la plupart (48 sur 61 ; 79 %) des variants préoccupants ou d'intérêt, principalement le B.1.1.7 (Alpha) (31 sur 35 génomes de variants préoccupants ; 89 %). L'efficacité était de **92,6 %** (83,6 - 96,7) contre une infection par un **variant préoccupant ou d'intérêt**, de 100 % contre des variants non préoccupants ou sans intérêt et de quelque **94 % contre le variant Alpha**. [10] (**tableau 2**)

Il n'existe actuellement encore aucune donnée clinique provenant d'études concernant l'efficacité contre le variant **Delta ou Omicron**.

Novavax réalise actuellement des essais visant à évaluer l'immunogénicité et l'efficacité du Nuvaxovid® contre différents **variants, dont Omicron**. Le but est d'étudier dans quelle mesure les anticorps de personnes préalablement vaccinées parviennent à neutraliser le variant Omicron ; les données de laboratoire sont attendues ces prochains mois. Les essais examineront également si les anticorps des personnes vaccinées bloquent la liaison de la protéine Spike S du variant Omicron au récepteur hACE2. [9] Novavax teste par ailleurs un vaccin **spécifique au variant Omicron** (lien : [ClinicalTrials.gov : NCT05029856](https://ClinicalTrials.gov/record/NCT05029856).)

### 3.5.3 Efficacité chez les personnes immunodéprimées

L'efficacité, la sécurité et l'immunogénicité du Nuvaxovid® ont été évaluées chez un nombre restreint de personnes immunodéprimées. L'étude de Dunkle et al. incluait des personnes atteintes de pathologies préexistantes (problèmes cardiovasculaires, respiratoires, rénaux, diabète de type 2, obésité, séropositivité pour le VIH) présentant souvent peu de troubles immunitaires voire aucun. Chez ces personnes, l'efficacité obtenue était aussi élevée que chez les participants sans pathologie préexistante : 90,8 % (IC 95 % : 79,2 - 95,9) en ce qui concerne les infections symptomatiques au SARS-CoV-2 confirmées par PCR, comparé à 89,9 % chez les personnes en bonne santé non obèses (IC 95 % : 77,1 - 95,6). [10]

Dans l'étude de phase 2b de Shinde et al., en Afrique du Sud, le NVX-CoV2373 s'est révélé inefficace dans un sous-groupe de 250 personnes **positives au VIH**, mais le nombre de malades était très bas (4 dans le groupe vacciné contre 2 dans le groupe placebo). [12] Une nouvelle étude sur l'efficacité et la sécurité du Nuvaxovid® chez des **personnes infectées par le VIH** âgées de 18 à 65 ans est en cours. (Lien : [ClinicalTrials.gov : NCT05112848](https://ClinicalTrials.gov/record/NCT05112848)).

Comme pour tous les vaccins, l'efficacité du Nuvaxovid® est probablement plus faible chez les personnes immunodéprimées ou immunosupprimées que chez les personnes immunocompétentes. Tant que l'on ne disposera pas de données scientifiques suffisantes pour ce groupe cible, y compris en ce qui concerne la protection à long terme, il est recommandé d'administrer en priorité un vaccin à ARNm à ces patients (cf. également le point 2.2.1).



**Tableau 2 : Efficacité du Nuvaxovid® contre le COVID-19 dans trois études de phase 2b et de phase 3**

Étude : Auteur principal (n participants)	Lieu, Période, Âge, Variant dominant du SARS-CoV-2 (pourcentage)	Sous- groupe (âge, autre)	Forme symptomatique du COVID-19 PCR+; ≥7 jours après la 2 <sup>e</sup> dose			Forme sévère du COVID-19 PCR+; ≥7 jours après la 2 <sup>e</sup> dose		
			Nuva xovi d®	Placebo (NaCl)	Efficacité % efficacy (IC 95 %)	Nuvax ovid®	Place bo (NaCl)	Efficacité % efficacy (IC à 95 %)
<b>Shinde V. et al. [12]</b> n = 3698	<b>Afrique du Sud</b> Nov.-déc. 2020 <b>Bêta</b> (B.1.351) : 93 %	Tous 18-84 ans	21 / 1857	42 / 1841	<b>50,4</b> (16,6-70,5)	0 / 1857	1 / 1841	(100) --
		18-84 ans séronégatifs	15 / 1357	29 / 1327	<b>49,4</b> (6,1-72,8)	--	--	--
		18-84 ans négatifs pour VIH	11 / 1281	27 / 1255	<b>60,1</b> (19,9-80,1)	--	--	--
		18-64 ans séropositifs négatifs pour le VIH	6 / 467	13 / 484	<b>52,2</b> (-24,8-81,7)	--	--	--
<b>Heath P. et al. [11]</b> n = 14 039	<b>Royaume-Uni</b> Oct.-déc. 2020 18-84 ans Tous les variants	Tous : ITT <sup>a</sup>	42 / 7569	141 / 7570	<b>70,4</b> (58,3-79,1)	0 / 7569	5 / 7570	(100) --
		Selon protocole	10 / 7020	96 / 7019	<b>89,7</b> (80,2-94,6)	--	--	--
		18-64 ans	9 / 5067	87 / 5062	<b>89,8</b> (97,7-95,5)	--	--	--
		65-84 ans	1 / 1053	9 / 1057	<b>88,9</b> (20,2-99,7)	--	--	--
		En bonne santé	7 / 3903	63 / 3876	<b>89,8</b> (97,7-95,5)	--	--	--
		Pathologie préexistante	3 / 3117	33 / 3143	<b>88,9</b> (20,2-99,7)	--	--	--
		Apparenté à Wuhan/ <b>WIV04</b> /2019 : 31%	1 / 7020	28 / 7019	<b>96,4</b> (73,8-99,5)	--	--	--
<b>Alpha</b> (B.1.1.7) : 69%	8 / 7020	58 / 7019	<b>86,3</b> (71,3-93,5)	--	--	--		



<b>Heath P. et al. [10] n = 29 949</b>	<b>États-Unis et Mexique</b> Déc. 2020-avr. 2021 Plus de 18 ans Tous les variants	Tous : . ITT <sup>a</sup>	16 / 18 58 4	69 / 9144	<b>89,3</b> (81,6- 93,8)	0 / 17 312	14 / 8140	100 (87-100)
		Selon protocole	14 / 17 31 2	63 / 8140	<b>90,4</b> (82,9- 94,6)	--	--	--
		18- 64 ans	12 / 15 21 4	61 / 7194	<b>91,5</b> (84,2- 95,4)	--	--	--
		En bonne santé	7 / 9203	29 / 4230	<b>89,9</b> (77,1- 95,6)	--	--	--
		Pathologie préexistante	7 / 8109	34 / 3910	<b>90,8</b> (79,2- 95,9)	--	--	--
	Apparenté à Wuhan/ <b>WIV04</b> /2019 : 31%	0 / 17 31 2	13 / 8140	(100) --	--	--	--	
	<b>VOC/VOI<sup>b</sup></b> dont <b>Alpha : 69%</b>	7 / 17 31 2	41 / 8140	<b>92,6</b> (83,6- 96,7)	0 / 17 312	10 / 8140	(100) --	

<sup>a)</sup>ITT = analyse en intention de traiter

<sup>b)</sup>Variants préoccupants/d'intérêt (*variants of concern/interest*), dont Alpha (B.1.1.7): 89 %

### 3.6 Effets indésirables de la vaccination

#### Résumé du profil de sécurité lors des études de phase 2 et de phase 3 (primovaccination)

De manière générale, le NVX-CoV2373 a été bien toléré dans toutes les populations analysées et l'apparition **d'effets indésirables de la vaccination** (EIV) était moins fréquente qu'après l'administration des deux vaccins à ARNm Comirnaty® et Spikevax®.

Dans **l'étude de phase 2** menée en Australie et aux États-Unis, la réactogénicité était majoritairement faible à modérée et de courte durée (durée médiane <3 jours) après la 1<sup>re</sup> et la 2<sup>e</sup> injection de NVX-CoV2373, avec une fréquence et une intensité accrues après la 2<sup>e</sup> dose et avec la dose plus forte (25 µg). La réactogénicité était plus faible et plus rare chez les patients plus âgés. (Formica et al. [8])

Dans **l'étude de phase 2b réalisée en Afrique du Sud**, l'analyse des sous-groupes comprenant 968 participants a révélé des EIV locaux et systémiques temporaires plus fréquents, surtout dans le groupe des personnes vaccinées. Il s'agissait de : douleurs au point d'injection : 37 - 39 % (contre 10 - 16 % après placebo) ; fièvre (plus souvent après la 1<sup>re</sup> dose) : 1 - 6 % (contre 1 - 3 %) ; céphalées (plus souvent après la 1<sup>re</sup> dose) : 20 - 25 % (contre 18 - 29 %) ; douleurs musculaires (plus souvent après la 1<sup>re</sup> dose) : 17 - 25 % (contre 7 - 11 %) ; fatigue (plus souvent après la 1<sup>re</sup> dose) : 12 - 17 % (contre 11 - 14 %) ; nausées/vomissements : 6 - 9 % (contre 5 - 11 % après placebo). Les effets indésirables graves nécessitant une consultation médicale ont été rares dans les deux groupes (2,7 % contre 1,0 %). (Shinde V. et al. [12].

Dans **l'étude de phase 3** comprenant 14 039 personnes menée au Royaume-Uni, les EIV locaux et systémiques étaient généralement légers et temporaires et plus fréquents après la 2<sup>e</sup> dose.

Des **EIV locaux** ont été rapportés après la 1<sup>re</sup> dose chez 58 % des personnes du groupe vacciné (contre 20 % dans le groupe placebo). Il s'agissait dans la plupart des cas d'une sensibilité au point d'injection (45 % contre 15 %) et de douleurs au point d'injection (30 % contre 9 %). Après la 2<sup>e</sup> dose, des EIV locaux sont survenus chez 80 % des personnes du groupe vacciné (contre 17 % dans le groupe placebo). Il s'agissait là aussi dans la plupart des cas d'une sensibilité au point d'injection (77 % contre 13 %) et de douleurs au point d'injection (52% contre 9 %).

Des **EIV systémiques** ont été recensés après la 1<sup>re</sup> dose chez 46% des personnes du groupe vacciné



(contre 39 % dans le groupe placebo). Il s'agissait dans la plupart des cas de céphalées (27 % contre 22 %), de douleurs musculaires (22 % contre 13 %) et de fatigue (21 % contre 19 %). Après la 2<sup>e</sup> dose, des EIV systémiques sont apparus chez 63 % des personnes du groupe vacciné (contre 32 % dans le groupe placebo). Il s'agissait là aussi dans la plupart des cas de céphalées (42 % contre 20 %), de douleurs musculaires (41 % contre 9 %) et fatigue (42 % contre 18 %). L'incidence des effets indésirables graves était faible et comparables dans les deux groupes. [11]

L'**étude de phase 3** de Dunkle et al. menée avec 29 949 participants des États-Unis et du Mexique a elle aussi mis en évidence une réactogénicité et des EIV locaux et systémiques légers à modérés et temporaires. Là encore, ils étaient plus fréquents dans le groupe des personnes vaccinées que dans le groupe placebo. De même, les EIV étaient plus courants après la deuxième dose qu'après la première. La durée médiane du suivi était de deux mois.

Parmi les **EIV locaux** apparus après la 1<sup>re</sup> dose figurent une sensibilité au point d'injection (47 % pour le groupe vacciné contre 14 % pour le groupe placebo) ainsi que des douleurs au point d'injection (31 % contre 8 %). Après la 2<sup>e</sup> dose, une sensibilité au point d'injection (63 % contre 12 %) et des douleurs au point d'injection (51 % contre 10 %) ont été rapportées.

Le nombre d'**EIV systémiques** survenus après la 1<sup>re</sup> dose était relativement faible et leur incidence était comparable dans le groupe des personnes vaccinées et dans le groupe placebo. Il s'agissait de céphalées (22 % contre 19 %), de douleurs musculaires (20 % contre 13 %) et de fatigue (22 % contre 19 %). Les EIV systémiques étaient par contre **nettement plus fréquents après la 2<sup>e</sup> dose** et sensiblement plus courants dans le groupe des personnes vaccinées que dans le groupe placebo. Il s'agissait de céphalées (38 % contre 18 %), de douleurs musculaires (42 % contre 10 %), de fatigue (43 % contre 18 %), de malaises (36 % contre 9 %) et de douleurs articulaires (20 % contre 5 %). L'incidence des effets indésirables graves était faible et ne présentait aucune différence, tout du moins statistique, entre les deux groupes. Dans le groupe des personnes vaccinées, la fatigue et les malaises ont été considérés de niveau 3 dans respectivement 8 % et 6 % des cas (contre 2 % et 3 % dans le groupe placebo). [10]

Selon les données soumises en vue de l'autorisation, la sécurité du Nuvaxovid a été évaluée sur la base d'une analyse intermédiaire de données regroupées à partir de cinq essais cliniques en cours en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Mexique auprès d'un total de 49 950 participants âgés de 18 ans et plus. La durée médiane du suivi était de 70 jours après l'administration de la 2<sup>e</sup> dose, en sachant que 66 % des participants ont bénéficié d'un suivi de plus de deux mois après la 2<sup>e</sup> dose.

Les **effets indésirables de la vaccination** (EIV) les plus couramment observés dans cette **analyse de données regroupées** étaient une sensibilité (75 %) ou des douleurs (62 %) au point d'injection, une fatigue (53 %), des douleurs musculaires (51 %), des céphalées (50 %), des malaises (41 %), des douleurs musculaires (24 %) et des nausées ou des vomissements (15 %). Les effets indésirables étaient généralement légers à modérés, avec une durée médiane inférieure à deux jours pour les manifestations locales et inférieure à un jour pour les symptômes systémiques.

Les effets indésirables locaux et systémiques ont été plus fréquemment rapportés après la **dose 2** qu'après la dose 1.

Dans l'ensemble, l'incidence des effets indésirables était plus élevée dans les **groupes d'âge plus jeunes** : l'incidence des douleurs au point d'injection, de la fatigue, des myalgies, des céphalées, des malaises, des arthralgies et des nausées ou vomissements était plus haute chez les adultes âgés de 18 à 64 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus.

Autres EIV « fréquents » (« common »  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) mentionnés : rougeur et gonflement au point d'injection ; et pour les EIV « occasionnels » (« uncommon »  $\geq 1/1.000$  à  $< 1/100$ ) : lymphadénopathie, hypertension artérielle, éruption cutanée, érythème, urticaire et prurit au point d'injection (lien : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)).



### 3.7 Administration concomitante avec d'autres vaccins

Le respect d'un intervalle minimum entre l'administration d'un vaccin contre le COVID-19 et d'un autre vaccin n'est pas nécessaire. L'administration concomitante d'autres vaccins est possible conformément à des recommandations internationales comme celles des [CDC](#).

Une sous-étude de l'essai de phase 3 mené au Royaume-Uni [11] a démontré que le profil d'immunogénicité, d'efficacité et de sécurité de Nuvaxovid® restait relativement bon lors de l'administration concomitante de **vaccins saisonniers contre la grippe**. Dans cette sous-étude (avec des participants âgés de 18 à moins de 65 ans), l'efficacité du NVX-CoV2373 était de 87,5 % (IC 95 % -0,2 à 98,4) contre 89,8 % (79,7 - 95,5) dans l'étude principale. [13] Il serait donc possible d'administrer simultanément le Nuvaxovid® contre le COVID-19 et le vaccin contre la grippe saisonnière si de nouveaux variants du SARS-CoV-2 et/ou de nouvelles vagues de COVID-19 devaient survenir à la fin de l'automne/au début de l'hiver.

### 3.8 Données actuelles sur l'immunogénicité et la sécurité d'une vaccination de rappel (« booster ») homologue ou hétérologue avec le Nuvaxovid®

Suite à l'administration d'une dose de rappel avec le NVX-CoV2373 le 189<sup>e</sup> jour (après avoir reçu deux doses initiales de NVX-CoV2373), le niveau d'anticorps fonctionnels inhibant la liaison au récepteur hACE2 demeurait inchangé contre tous les variants préoccupants testés et chez tous les participants. La multiplication des titres d'anticorps neutralisants était de 10,8 contre le variant Alpha, de 6,6 contre le variant Bêta et de 8,1 contre le variant Delta. Le NVX-CoV2373 a entraîné de robustes réactions IgG anti-Spike 28 jours après la dose de rappel, c'est-à-dire le 217<sup>e</sup> jour. De manière générale, les titres de neutralisation ont été multipliés par 4,3 par rapport au pic consécutif à la primovaccination (par 3,7 chez les adultes âgés de 18 à 59 ans et par 4,7 chez ceux âgés de 60 à 84 ans). Les réactions contre Delta et Bêta indiquent une maturation de la réponse immunitaire et une efficacité comparable à celles recensées dans les études de phase 3. [9, 14]

Enfin, une autre étude a évalué l'immunogénicité et la sécurité de sept vaccins contre le COVID administrés à titre de rappel hétérologue au moins 70 jours après une primovaccination avec deux doses de Comirnaty® (Pfizer-BioNTech) ou de ChAdOx1 nCov-19® (Oxford-AstraZeneca). Les résultats ont démontré que le titre d'IgG anti-Spike à la suite de la dose de rappel de Nuvaxovid® était suffisant. Ces titres étaient plus élevés qu'après l'administration de quatre des six autres vaccins (ChAdOx1, Valneva, Janssen et CureVac) ; ils étaient cependant nettement plus bas que ceux obtenus après une dose de rappel avec les vaccins à ARNm de Pfizer–BioNTech ou Moderna. [15]

Des investigations menées par Novavax en août 2021 ont établi qu'une **troisième dose (booster)** de NVX-CoV2373 était bien tolérée, avec le profil d'effets secondaires mis en évidence dans les études antérieures et une très faible incidence d'EIV graves. [9] Après la vaccination de rappel avec le Nuvaxovid®, un ou plusieurs des 17 effets indésirables locaux et systémiques étudiés ont été observés dans moins de 2 % des cas. [15]

**À l'heure actuelle, la vaccination de rappel avec le Nuvaxovid® n'est pas autorisée et n'est de manière générale pas recommandée.** Elle peut toutefois être effectuée dans des cas exceptionnels après une évaluation individuelle du rapport bénéfice-risque (cf. [Recommandations de vaccination avec des vaccins à ARNm contre le COVID-19](#), chapitre 10.5). La CFV et l'OFSP suivent l'évolution de la situation et adapteront la recommandation relative à la vaccination de rappel en fonction des données disponibles.

## 4. Documentation et déclaration des effets indésirables de la vaccination (EIV)

Les vaccins doivent être soumis à des investigations poussées comprenant plusieurs milliers de personnes avant d'être approuvés par Swissmedic. Cette procédure d'autorisation de mise sur le marché garantit leur efficacité, leur haute qualité et leur sécurité. Malgré cela, de très rares effets



indésirables ne peuvent être détectés de manière fiable avant l'autorisation de mise sur le marché. Par conséquent, la sécurité des vaccins fait l'objet d'une surveillance continue, également au-delà de leur introduction. Cette procédure s'applique aux vaccins contre le COVID-19 de la même manière qu'aux autres médicaments nouvellement approuvés. La particularité de la situation actuelle réside dans le fait que, dans le cadre de la vaccination contre le COVID-19, les nouveaux vaccins sont administrés à un très grand nombre de personnes dans un laps de temps très court. Parmi elles figurent également des personnes atteintes de maladies chroniques, pour lesquelles il est nécessaire de surveiller étroitement l'effet de la vaccination et l'apparition d'EIV.

Les professionnels de la santé concernés sont tenus de déclarer à Swissmedic les EIV observés ou suspectés des vaccins contre le COVID-19. Cette règle s'applique aux effets indésirables sévères ou jusque-là inconnus qui, conformément à l'art. 59 de la loi sur les produits thérapeutiques, sont également soumis à l'obligation de déclaration.

Les déclarations peuvent être effectuées via l'outil en ligne [EIViS](#) (système électronique de déclarations de pharmacovigilance). Après un enregistrement unique, on peut aisément ajouter électroniquement, outre les données requises, des documents complémentaires tels que des résultats de laboratoire ou des rapports de sortie d'hôpital.

EIViS garantit la transmission sécurisée des données sensibles et permet une évaluation rapide par Swissmedic et les centres régionaux de pharmacovigilance. Swissmedic recommande à l'ensemble des professionnels de santé concernés de s'enregistrer le plus tôt possible sur EIViS : <https://www.swissmedic.ch/swissmedic/fr/home/services/egov-services/elvis.html>.

Concernant les questions juridiques et la responsabilité en cas de dommages consécutifs à une vaccination, veuillez consulter le chapitre 11 de la stratégie de vaccination. Vous trouverez des informations relatives à la demande d'indemnisation et de réparation morale en cas de dommages consécutifs à une vaccination sous le lien ci-après <https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/gesetze-und-bewilligungen/gesuche-bewilligungen/gesuche-bewilligungen-im-bereich-infektionskrankheiten/genugtuung-bei-impfschaeden.html>.

## 5. Caractère volontaire de la vaccination

La Confédération mise sur l'information et la sensibilisation pour la vaccination contre le COVID-19. La population suisse doit être informée de manière compréhensible et transparente. Chacun doit pouvoir prendre une décision personnelle sur la base d'informations claires en matière de vaccination.

La législation suisse exclut en principe toute obligation générale de vaccination pour la population suisse. La loi sur les épidémies prévoit uniquement la possibilité pour la Confédération et les cantons de déclarer obligatoire la vaccination (« obligation de vaccination » ou « exigence de vaccination ») de groupes de population vulnérables et de certaines personnes, à des conditions strictes. Toutefois, personne ne peut être contraint de se faire vacciner (pas de « vaccination sous contrainte »). La Confédération n'envisage pas de vaccination obligatoire.

## 6. Prise en charge des coûts

Durant la pandémie, les coûts d'une vaccination contre le COVID-19 sont couverts par l'assurance obligatoire des soins. La Confédération et les cantons prennent en charge les coûts non couverts par l'assurance maladie. Pour la population, la vaccination est gratuite.

<https://www.bag.admin.ch/bag/fr/home/krankheiten/ausbrueche-epidemien-pandemien/aktuelle-ausbrueche-epidemien/novel-cov/impfen.html#605313523>



## Annexe 1 : Groupes cibles de la vaccination contre le COVID-19

Le tableau établit l'ordre de priorité des groupes de personnes concernées en cas de disponibilité limitée de doses de vaccins contre le COVID-19. (**Nuvaxovid® est surligné en bleu**)

<b>Groupes cibles de la vaccination</b> (ordre de priorité de la vaccination) selon la <a href="#">Stratégie de vaccination contre le COVID-19</a> .	
<b>1</b>	<b>Personnes vulnérables (PV)<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Personnes âgées de 75 ans ou plus</li><li>• Personnes atteintes de maladies chroniques présentant le plus grand risque (cf. <a href="#">Tableau 2</a> des recommandations de vaccination pour vaccin à ARNm)</li><li>• Personnes âgées de 65 à 74 ans</li><li>• Personnes âgées de 16 à 64 ans (<b>Nuvaxovid® : 18-64 ans<sup>2</sup></b>) atteintes de maladies chroniques ne présentant pas le plus grand risque (cf. <a href="#">Catégories de personnes vulnérables sans le groupe 1b</a>)<sup>*</sup></li></ul>
<b>2</b>	<b>Personnels de santé en contact avec des patients ou s'occupant de PV<sup>1</sup></b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pour certains groupes professionnels prioritaires, le vaccination peut avoir lieu en même temps que celle du groupe 1 (cf. <a href="#">lien</a>).</li></ul>
<b>3</b>	<b>Personnes en contact étroit avec des PV</b> (membres du même ménage / proches aidants)
<b>4</b>	<b>Adultes dans des structures communautaires présentant un risque accru d'infection et de flambées</b>
<b>5</b>	<b>Toutes les personnes âgées de 16 à 64 ans</b> ( <b>Nuvaxovid® : 18-64 ans<sup>2</sup></b> )
<b>6</b>	<b>Jeunes âgés de 12 à 15 ans</b> ( <b>Nuvaxovid® : le vaccin n'est pas autorisé pour les personnes de moins de 18 ans</b> )

<sup>1</sup>) S'agissant des personnes vulnérables et du personnel qui s'en occupe ainsi que des professionnels de la santé en contact avec des patients, il est préférable de recommander une vaccination avec un vaccin à ARNm (plutôt que le Nuvaxovid®).

<sup>2</sup>) **Hormis les femmes enceintes / allaitantes**



## Annexe 2 : Recommandations pour la vaccination des personnes allergiques aux vaccins contre le COVID-19 (procédure selon les antécédents d'allergie)

Le **tableau** est basé sur les recommandations de la Société Suisse d'Allergologie et d'Immunologie et suit les recommandations du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis : <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/allergic-reaction.html>.

Les recommandations portent sur les **vaccins à ARNm** Comirnaty® (Pfizer/BioNTech) et Spikevax® (Moderna), sur les **vaccins à vecteur** COVID-19 Vaccine Janssen® (Johnson&Johnson) et Vaxzevria® (Astra Zeneca) ainsi que sur le vaccin sous-unitaire avec adjuvant Nuvaxovid® (Novavax).

**Mesures de précaution de base** pour les cas de réaction allergique : personnel de santé formé ayant un accès direct à du matériel d'urgence, y compris de l'adrénaline (p. ex. auto-injecteur) et surveillance de la personne vaccinée pendant 15 minutes sur le lieu de vaccination.

Antécédents allergiques	Procédure
<ul style="list-style-type: none"> <li>à des aliments</li> <li>à des allergènes d'aérosols, d'inhalation</li> <li>aux venins d'insectes/hyménoptères</li> <li>à des médicaments oraux, rectaux ou parentéraux, si identifiés</li> <li>à des médicaments non-identifiés avec des réactions purement cutanées</li> <li>Antécédents familiaux d'allergie</li> <li>Immunothérapie spécifique en cours<sup>1)</sup> (désensibilisation, SCIT, SLIT)</li> <li>Érythème au site d'injection (« bras COVID ») après la première dose du vaccin</li> </ul>	<p>Le vaccin peut être administré.</p> <p>Surveillance de 15 minutes après la première dose du vaccin.</p> <p>Surveillance de 5 minutes après la deuxième dose du vaccin, si la première dose a été bien tolérée.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Anaphylaxie grave (grade III-IV) d'origine incertaine ou non investiguée</li> <li>Anaphylaxie idiopathique</li> </ul>	<p>Demander l'avis d'un spécialiste en allergologie et immunologie clinique : Si le vaccin est possible, surveillance de 30 minutes après la vaccination ou selon avis du spécialiste.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Mastocytose (cutanée ou systémique)</li> <li>Tryptase basale élevée connue</li> <li>Urticaire chronique ou syndrome d'activation mastocytaire</li> </ul>	<p>Le vaccin peut être administré avec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>prémédication par un antihistaminique anti-H1.</li> </ul> <p>(1 comprimé 60 minutes avant le vaccin),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>surveillance de 30 minutes après la première dose du vaccin.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Réaction systémique/anaphylaxie connue aux composants du vaccin</li> <li>Sensibilisation connue ou probable de type immédiate au polyéthylène glycol (PEG, macrogol) (Comirnaty®, Spikevax®) ou à la trométhamine (trométamol, TRIS) (Spikevax®) ou au polysorbate 80 (E 433)<sup>2)</sup> (Janssen®, Vaxzevria®, Nuvaxovid®), à la saponine, au Matrix-M (Nuvaxovid®).</li> <li>Anaphylaxie après la première dose de vaccin</li> </ul>	<p>Contre-indication relative ou absolue à la vaccination.</p> <p>Consultation par un spécialiste en allergologie et immunologie clinique.</p>

<sup>1)</sup> Afin d'exclure la survenue simultanée d'effets indésirables liés à l'immunothérapie spécifique (administration sous-cutanée) et de ceux liés au vaccin contre le COVID-19, il est recommandé de ne pas effectuer les injections de ces deux produits le même jour.

<sup>2)</sup> Si les vaccins Revaxis® (dT-IPV) ou FluarixTetra® (vaccin Influenza) ont été bien tolérés au préalable, on peut conclure à la bonne tolérance du polysorbate 80. Les vaccins Boostrix® (dT<sub>P<sub>a</sub></sub>), Boostrix Polio® (dT<sub>P<sub>a</sub></sub>-IPV) et Influvac Tetra® (INF), en revanche, ne contiennent que des traces de polysorbate 80. VaxigripTetra® (INF) ne contient pas de polysorbate 80.



## Bibliographie

- 1 Wadman M. The long shot: A little company chases its bigger competitors in the race for a coronavirus vaccine. *Science* 2020. 10.1126/science.abf5474.
- 2 Shinde V, Cho I, Plested JS, Agrawal S, Fiske J, Cai R et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel Matrix-M-adjuvanted nanoparticle influenza vaccine with a quadrivalent seasonal influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2022;22(1):73–84. 10.1016/S1473-3099(21)00192-4.
- 3 Dattoo MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D et al. Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2021;397(10287):1809–18. 10.1016/S0140-6736(21)00943-0.
- 4 World Health Organization (WHO). WHO lists 9th COVID-19 vaccine for emergency use with aim to increase access to vaccination in lower-income countries [17 December 2021 | News release]. Geneva: World Health Organization (WHO); 2021 December 17. Available from: <https://www.who.int/news/item/17-12-2021-who-lists-9th-covid-19-vaccine-for-emergency-use-with-aim-to-increase-access-to-vaccination-in-lower-income-countries>.
- 5 EMA - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Nuvaxovid, INN SARS-CoV-2 recombinant spike protein adjuvanted with Matrix-M: ANNEX I - Summary of Product Characteristics 2021 December 20.
- 6 Australian Government - Department of Health. TGA provisionally approves Novavax (Bioelect Pty Ltd's) COVID-19 vaccine NUVAXOVID. Canberra (AUS): Therapeutic goods administration; 2022. Available from: <https://www.tga.gov.au/media-release/tga-provisionally-approves-novavax-bioelect-pty-ltds-covid-19-vaccine-nuvaxovid>.
- 7 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. *The New England journal of medicine* 2020;383(24):2320–32. 10.1056/NEJMoa2026920.
- 8 Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS medicine* 2021;18(10):e1003769. 10.1371/journal.pmed.1003769.
- 9 Novavax. Novavax Statement on Omicron Variant Response: Novavax Investor Relations - Press Releases & Statements. Gaithersburg, MD, USA; 2022 [2022 Feb 8]. Available from: <https://ir.novavax.com/Novavax-Statement-on-Omicron-Variant-Response>.
- 10 Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *The New England journal of medicine* 2021. 10.1056/NEJMoa2116185.
- 11 Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *The New England journal of medicine* 2021;385(13):1172–83. 10.1056/NEJMoa2107659.
- 12 Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *The New England journal of medicine* 2021;384(20):1899–909. 10.1056/NEJMoa2103055.
- 13 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. *The Lancet Respiratory Medicine* 2021. 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.
- 14 Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial 2021. 10.1101/2021.12.23.21267374.
- 15 Munro APS, 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. *The Lancet* 2021;398(10318):2258–76. 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.