

SYNTHESE

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373)

Validée par le Collège le 6 janvier 2022

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27 novembre 2020¹ qu'elle a actualisé le 2 mars 2021². Elle a ensuite adapté ses recommandations compte tenu des autorisations de mise sur le marché et leur évolution, ainsi qu'à la disponibilité croissante des vaccins.

Le 15 décembre 2020, la DGS a saisi la HAS afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Afin de garantir l'adoption d'une recommandation par le collège et sa publication dans les meilleurs délais possibles après l'octroi de l'AMM centralisée du vaccin, cette instruction devrait pouvoir débuter dès la disponibilité des données nécessaires à cette instruction. Les services ministériels seraient ainsi en capacité de préparer et de publier, sans retard, les textes prévus dans le cadre de l'état d'urgence sanitaire, qui garantiront un accès rapide des patients à ces nouveaux vaccins. »

À ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe : Comirnaty de Pfizer/BioNTech (vaccin à ARNm BNT162b2)³, le vaccin Spikevax de Moderna (vaccin à ARNm-1273)⁴, le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca (vaccin à vecteur viral

1 Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

2 Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner

3 European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf

4 European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021

AZD1222)⁵ et le vaccin Covid-19 Janssen développé par la firme Johnson & Johnson (vaccin à vecteur viral Ad26.COVS2-S)⁶. Si ces quatre vaccins ont pu être commercialisés en Europe, les besoins en vaccins contre la Covid-19 restent très importants, partout dans le monde, car le virus continue de se propager et de nouveaux variants émergent dans le monde entier.

Le vaccin Nuvaxovid, développé par la firme Novavax, a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 20/12/2021⁷. 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 est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par une cinquième vague d'infections et d'hospitalisations associée au variant Delta et par la croissance rapide de cas positifs au variant Omicron, désormais majoritaire en France (le 27 décembre 2021, 62,4 % des tests de criblage montraient un profil compatible avec la présence du variant Omicron). En parallèle, au 28 décembre, 78,7 % de la population totale avait reçu une primo-vaccination complète. Parmi les personnes de 18 ans et plus, 43,7 % avaient reçu une dose de rappel (70,6 % parmi les 65 ans et plus)⁸. Dans ce contexte, la mise à disposition d'un vaccin contre la Covid-19, basé sur une technologie différente des vaccins actuellement recommandés, peut constituer un outil supplémentaire pour la campagne de vaccination.

L'objectif de ces recommandations vaccinales est de préciser la place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

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

- 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
- Les réponses immunitaires conférées par la primovaccination complète avec NVX-CoV2373 (anti-protéine S et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 84 ans. Les niveaux de réponse sont plus élevés dans la cohorte des sujets âgés de 18 à 64 ans, par rapport à la cohorte des sujets âgés de 65 à 84 ans, mais avec des taux de séroconversion élevés de façon similaire dans les deux groupes d'âge.

5 European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca suspension for injection. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf

6 European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen suspension for injection. COVID-19 vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf

7 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

⁸ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 30 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-30-decembre-2021>

- Les données d’immunogénicité en cas d’administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe qui suggèrent qu’une telle co-administration suscite des taux de séroconversion similaires et une réponse en anticorps anti-protéine S environ 30% plus faible. La signification clinique de ces observations reste cependant inconnue.
- L’efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d’infection par le SARS-CoV-2 mesurée à partir de 7 jours après la deuxième injection dans les deux essais de phase 3 (2019nCoV-301) et estimée à 89,7 % IC 95 % [80,2 ; 94,6] pour l’essai au Royaume-Uni⁹ (inclusion du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC 95 % [82,9 ; 94,6] dans l’essai réalisé aux États-Unis et au Mexique¹⁰ (inclusion du 27/12/20 au 18/02/21). Une efficacité similaire a été mise en évidence chez les participants âgés de 65 à 84 ans, chez ceux atteints de comorbidités à l’inclusion et chez ceux atteints par des souches classées VOC/VOI, en particulier le variant Alpha qui était prédominant pendant la période où les deux études ont été réalisées.
- L’efficacité limitée du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d’infection par le SARS-CoV-2 dans un essai de phase 2a/2b (2019nCoV-501) conduit en Afrique du Sud (EV = 48,6 % IC 95 % [28,4 ; 63,1])¹¹, dans un contexte épidémiologique où le variant Beta, porteur d’une capacité à échapper au système immunitaire, représentait plus de 90 % des cas.
- L’excellente efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes sévères de Covid-19 constatée dans les trois essais avec 14 cas survenus à partir de 7 jours après la deuxième vaccination, tous dans le groupe placebo (5 / 2 770 dont 2 décès dans l’étude clinique 2019nCoV-501, 5 / 14 039 dans l’étude clinique 2019nCoV-302, et 4 / 25 452 dont 1 décès dans l’étude clinique 2019nCoV-301)¹².
- 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)¹³.
- L’absence de données d’efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes de moins de 18 ans, 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 variants Delta et Omicron qui circulent actuellement en France.

⁹ 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> ; 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* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)

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. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

¹¹ 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. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>

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. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; 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> ; 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* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; 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. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

¹³ 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. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

- 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 de tolérance de NVX-CoV2373 qui portent sur une analyse groupée de cinq essais cliniques menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Mexique¹⁴. Cette analyse inclut 30 058 sujets ayant reçu le vaccin et 19 892 sujets ayant reçu le placebo. La durée médiane du suivi était de 70 jours après la deuxième dose. Au vu de l'ensemble de ces données, le vaccin semble bien toléré.
- Les événements indésirables (EI) locaux et systémiques les plus fréquents (observés dans les données groupées sur la tolérance) chez les participants âgés de 18 à 64 ans, notamment après la deuxième dose de Nuvaxovid : la sensibilité (69 %) et la douleur (58 %) au site d'injection, la fatigue (47 %), les maux de tête (43 %) ainsi que les malaises (37 %). Ces EI étaient moins fréquents après la première injection¹⁵. De façon générale, la fréquence des événements indésirables était plus élevée chez les participants de 18 à 64 ans que chez les 65 ans et plus. Les EI étaient généralement de gravité légère à modérée, avec une durée médiane inférieure ou égale à 2 jours pour les événements locaux, et inférieure ou égale à 1 jour pour les manifestations systémiques suivant la vaccination.
- Les fréquences faibles et similaires des EI graves dans les deux groupes comparés. Trois participants vaccinés ont rapporté des EIG que l'investigateur principal a considéré comme lié au vaccin, ce lien n'ayant pas été retenu par le promoteur (un cas d'inflammation du système nerveux central avec narcolepsie et paralysie du nerf péronier, un cas de myocardite et un cas de névralgie). Parmi les 20 décès survenus au cours des essais, aucun n'était lié à l'intervention et 7 étaient liés à la Covid-19, dont 1 dans le groupe vaccin (décès survenu 15 jours après la première dose donc exclu des analyses d'efficacité).
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) qui n'ont pas révélé d'effets nocifs du NVX-CoV2373 chez les animaux gravides et leurs descendants. Toutefois, dans les essais cliniques, un déséquilibre dans le nombre d'avortements spontanés a été noté chez les femmes enceintes du groupe vaccin (6/10) en comparaison au groupe placebo (1/6). Même si aucun de ces événements n'a pas été liés au vaccin par l'investigateur, les données

¹⁴ 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. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; 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> ; 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* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; 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. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185> ; 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 Med* 2021;18(10):e1003769. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769> ; 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>

¹⁵ La sensibilité (51 %) et la douleur (35 %) au site d'injection, la fatigue (25 %), les maux de tête (24 %) et les malaises (14 %).

cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie vaccinale 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 Delta et Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais susmentionnés).

La HAS considère que la mise à disposition de ce nouveau vaccin contre la Covid-19, 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, peut constituer un outil supplémentaire et être utilisé dans la stratégie vaccinale.

Dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé par une progression rapide du variant Omicron sur le territoire national, la HAS estime ainsi que l'utilisation du vaccin NVX-CoV2373, dans le cadre de son AMM conditionnelle, en primovaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans, pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.

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

Toutefois, l'utilisation du vaccin Nuvaxovid doit être conditionnée par l'obtention rapide d'éléments permettant de présumer l'efficacité de ce vaccin sur les variants Delta et Omicron. Faute de données d'efficacité en vie réelle, il conviendrait de disposer très rapidement de données *in vitro* évaluant l'effet neutralisant sur ces 2 variants des sérums de sujets vaccinés par NVX-CoV2373.

Par ailleurs, il est probable que, comme pour les autres vaccins, l'obtention d'une protection durable nécessite l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination avec Nuvaxovid, bien que cette dose ne soit pas prévue à ce jour par l'AMM.

Place du vaccin Nuvaxovid dans la campagne de rappel

À ce jour, la HAS estime que les données disponibles ne sont pas suffisamment robustes pour envisager l'utilisation en rappel du vaccin NVX-CoV2373 chez des sujets primovaccinés avec d'autres vaccins, ce d'autant plus que le vaccin NVX-CoV2373 ne dispose pas d'AMM pour ce type d'utilisation.

Interchangeabilité du vaccin Nuvaxovid

Dans l'attente de données complémentaires sur l'interchangeabilité de NVX-CoV2373, la HAS recommande, conformément à ce qui est prévu par l'AMM, que les personnes qui ont reçu une première dose de Nuvaxovid reçoivent une seconde dose du même vaccin pour terminer leur schéma de vaccination initial.

Pour les personnes ayant reçu une première dose d'un autre vaccin contre la Covid-19 (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria ou Janssen) et qui refusent ou ne peuvent pas recevoir une seconde dose du même vaccin, la HAS considère qu'une deuxième dose avec le vaccin NVX-CoV2373 pourrait leur être administrée.

Co-administration du vaccin Nuvaxovid et d'autres vaccins

La HAS considère, en raison d'une réponse en anticorps anti-protéine S plus faible de la co-administration de Nuvaxovid avec un vaccin antigrippale, et compte tenu du fait que la campagne antigrippale sera finalisée au moment de la réception de doses de Nuvaxovid, que la question de l'administration concomitante de Nuvaxovid et du vaccin contre la grippe saisonnière n'est pas d'actualité.

Recommandations particulières

Chez les personnes ayant un antécédant d'infection par le SARS-CoV-2

Dans l'attente de données complémentaires sur la protection conférée par une seule dose du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes ayant un antécédant d'infection par le SARS-CoV-2, la HAS recommande la réalisation d'un schéma de primovaccination complet à 2 doses chez ces personnes. Il est recommandé de réaliser la vaccination au-delà d'un délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois.

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 barrières et des mesures de distanciation sociale, y compris après la vaccination.