

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant
Matrix-M**NUVAXOVID,**

dispersion injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 février 2024

- COVID-19
- Adulte / Adolescent (≥ 12 ans)
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission considère que NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Il doit être utilisé pour la primovaccination et le rappel chez les sujets âgés de 12 ans et plus, en particulier chez les sujets à risque de forme grave de la COVID-19, excepté chez les femmes enceintes.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT
Intérêt de santé publique (ISP)	Ces spécialités sont susceptibles d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : <ul style="list-style-type: none"> – du besoin médical persistant de disposer de vaccins dans la prévention des infections à SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et de l'émergence régulière de nouveaux variants, notamment chez les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm ; – des données prises en compte par les recommandations en vigueur de la HAS, à savoir : <ul style="list-style-type: none"> • de la démonstration versus placebo de l'efficacité vaccinale de NUVAXOVID monovalent original (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) sur la réduction du nombre de cas de COVID-19

symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans avec une efficacité vaccinale estimée à 89,7 % IC_{95%} [80,2 ; 94,6] chez 15 139 sujets âgés de 18 à 84 ans pour l'essai 2019nCoV-302, réalisé au Royaume-Uni (inclusions du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC_{95%} [82,9 ; 94,6] chez 29 582 sujets adultes, dans l'essai 2019nCoV-301 réalisé aux États-Unis et au Mexique ;

- des données d'immunogénicité obtenues avec les différents variants en primo-vaccination et en rappel prises en compte pour établir les recommandations vaccinales en vigueur ;
- des nouvelles données versées dans le dossier qui, à ce jour, n'ont pas fait l'objet d'une actualisation des recommandations vaccinales ;
- d'un profil de tolérance acceptable, avec des cas rapportés de myocardite dont l'évolution après vaccination n'est pas différente de celle en général ;

et malgré :

- l'absence de nouvelles données cliniques d'efficacité en complément des données d'immunogénicité disponibles ;
- des incertitudes à long terme notamment sur la durée de protection conférée,

la Commission considère que, comme SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) apporte une amélioration du service médical rendu importante (**ASMR II**) pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

Population cible	La population cible peut être estimée à environ 23,6 millions de sujets .
Recommandations particulières	<p>La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de l'épidémiologie.</p> <p>La Commission rappelle que la mise en œuvre des vaccins anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.</p>

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	5
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	6
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité et d'immunogénicité issues des recommandations en vigueur	11
3.3 Profil de tolérance	15
3.4 Données d'utilisation	19
3.5 Modification du parcours de soins	19
3.6 Programme d'études	19
4. Discussion	21
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	22
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	22
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	23
5.3 Service Médical Rendu	23
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	24
5.5 Population cible	25
5.6 Demande de données	26
5.7 Autres recommandations de la Commission	26
6. Annexes	27
6.1 Recommandations de la HAS	27

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

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

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 – Février 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM : « NUVAXOVID est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles ».</p> <p>Périmètre de l'indication sollicitée par le laboratoire : « L'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus, conformément aux recommandations officielles de la HAS ».</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M (J07BX03)</p> <p>NUVAXOVID, dispersion injectable</p> <ul style="list-style-type: none">– 10 flacons multidoses en verre de 5 mL de 10 doses (100 doses) (CIP : 34009 302 457 7 4) <p>NUVAXOVID XBB.1.5, dispersion injectable</p> <ul style="list-style-type: none">– 2 flacons multidoses en verre de 2,5 mL de 5 doses (10 doses) (CIP : 34009 302 774 0 9)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	NOVAVAX CZ (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 20 décembre 2021</p> <p>Soumis à une surveillance supplémentaire, car il s'agit d'une nouvelle substance active et biologique.</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none">– Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Cf. rubrique 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin protéique sous-unitaire contre la COVID-19 (avec adjuvant). La protéine Spike de SARS-CoV-2 produite par une technologie d'ADN recombinant utilisant un système d'expression du baculovirus dans une lignée cellulaire d'insecte issue de cellules Sf9 de l'espèce <i>Spodoptera frugiperda</i> .
Mécanisme d'action	NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) est composé de la protéine Spike (S) recombinante de SARS-CoV-2 purifiée de pleine longueur stabilisée dans la conformation de préfusion. L'ajout de l'adjuvant Matrix-M à base de saponine facilite l'activation des cellules du système immunitaire inné, ce qui améliore l'ampleur de la réponse immunitaire spécifique à la protéine S. Les deux composants du vaccin induisent des réponses immunitaires en lymphocytes B et T contre la protéine S, notamment des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>→ AMM aux Etats-Unis</p> <p>L'AMM aux États-Unis est superposable à l'AMM de l'EMA, excepté le délai d'attente entre deux doses qui est de deux mois aux États-Unis contre 3 mois en Europe : « Personnes âgées de 12 ans et plus ayant déjà reçu un vaccin COVID-19 : administrer une dose unique de 0,5 mL au moins 2 mois après la réception de la dernière dose de vaccin COVID-19 ».</p> <p>→ Prise en charge dans l'Union européenne</p> <p>Ce vaccin n'est pris en charge dans aucun pays excepté le Portugal dans l'indication de l'AMM. Aucune demande de remboursement n'est en cours dans l'union européenne à ce jour.</p>
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 28 février 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

Description de la maladie

La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Il s'agit d'un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.

Depuis l'émergence de la pandémie à COVID-19 en 2020, des variants préoccupants du SARS-CoV-2 ont émergé dans plusieurs régions du monde : B.1.1.7 (Alpha), B.1.351 (Beta), P.1 (Gamma), B.1.427/B.1.429 (Epsilon), B.1.617.2 (Delta), B.1.1.529 (Omicron) et ses sous-lignages. Le variant Omicron se caractérise par une forte transmissibilité (supérieure à celle du variant Delta), ainsi qu'une sévérité moins importante que les variants préoccupants l'ayant précédé comme lignage majoritaire depuis le début de l'épidémie. Celles-ci seraient sensiblement les mêmes qu'il s'agisse du sous-lignage BA.1 ou des sous-lignages BA.4 et BA.5¹. Le sous-lignage BA.2 est devenu majoritaire dans de nombreux pays européens en février 2022 dont le BA.2.86.1.1 (JN.1) qui a très rapidement progressé depuis l'automne 2023.

En semaine 04 (22 au 28 janvier 2024), publié le 31 janvier 2024 par Santé Publique France², l'ensemble des indicateurs de la COVID-19 étaient en baisse ou stable à un niveau faible.

À la suite de la suspension de la transmission des résultats de tests COVID-19 dans SI-DEP par certains laboratoires de biologie médicale privés, le taux d'incidence et le taux de dépistage sont sous-estimés à compter du 30 octobre 2022 ; les valeurs du taux de positivité et du R effectif sont aussi affectées. Les équipes de Santé publique France ont continué à se mobiliser pour assurer la continuité du suivi de l'épidémie, sur la base des autres sources constitutives de cette surveillance, qui ne sont pas impactées.

¹ Shrestha LB et al. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: Implications for immune escape and transmission. Rev Med Virol. 2022 Jul 20:e2381.

² Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës : [Bulletin IRA 20240131.pdf](#) [Consulté le 06/02/2024].

2.2 Prise en charge actuelle

Depuis 2023, la stratégie n'est plus une recommandation généralisée de vaccination ; elle repose dorénavant sur une recommandation de vaccination des sujets à risque de forme grave de la maladie.

Pour rappel, un message DGS-Urgent³ datant du 25 avril 2023 a défini la stratégie de vaccination contre le COVID-19 pour l'année 2023, à savoir notamment :

- Une campagne de rappel au printemps destinée à protéger les plus fragiles ;
- Une campagne de rappel à l'automne sur le modèle de la vaccination antigrippale ; avec un délai à respecter après la dernière injection ou infection étant de 6 mois, et ce, quel que soit l'âge de la personne et le rang de rappel.

Le 15 septembre 2023, un DGS-Urgent⁴ a recommandé l'accès au rappel vaccinal dès que possible par le nouveau vaccin pour les populations les plus fragiles tout en maintenant le principe d'une vaccination concomitante antigrippal et COVID-19 prévue à partir du 17 octobre 2023 pour toutes les personnes ciblées n'ayant pu se faire vacciner plus tôt.

Les cibles de la campagne de vaccination contre le COVID-19 citées ont été les suivantes :

- « Toutes les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- Les personnes, âgées de plus de 6 mois, atteintes de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension artérielle compliquée, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- Les personnes immunodéprimées ;
- Les femmes enceintes ;
- Les résidents en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et unités de soins de longue durée (USLD) ;
- Les personnes à très haut risque de forme grave selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision partagée avec les équipes soignantes ;
- Les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial.

Ces populations sont éligibles à partir de 6 mois après leur dernière infection ou injection de vaccin contre le COVID-19. Ce délai est réduit à 3 mois pour les personnes immunodéprimées, qui deviennent ainsi éligibles, 3 mois après leur dernière injection, en raison même de leur déficit immunitaire responsable d'un taux plus faible et d'un déclin plus rapide des anticorps protecteurs. Pour ces personnes, la vaccination contre le COVID-19 est très fortement recommandée, néanmoins toute personne souhaitant se faire vacciner, même si elle ne fait pas partie de la cible, peut recevoir une injection contre le COVID-19. Pour cette campagne, des vaccins adaptés au variant XBB.1.5 seront utilisés préférentiellement ».

Le 1^{er} décembre 2023, un DGS-Urgent⁵ a défini la place du vaccin adapté NUVAXOVID XBB.1.5 dans la stratégie vaccinale ; à savoir : « Les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui souhaitent être vaccinés contre le COVID-19, peuvent recevoir une dose unique, quel que soit leur statut vaccinal, du nouveau vaccin NUVAXOVID XBB.1.5. Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du vaccin NUVAXOVID n'est pas recommandée chez la femme enceinte. Ce nouveau vaccin peut être

³ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : COVID-19 : RECOMMANDATIONS VACCINALES POUR L'ANNEE 2023. RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-07. 25/04/2023

⁴ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : CAMPAGNE DE VACCINATION CONTRE LE COVID-19 A L'AUTOMNE 2023. RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-17. 19/09/2023

⁵ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : COVID-19 : MISE A DISPOSITION DU VACCIN ADAPTE NUVAXOVID® XBB.1.5 DU LABORATOIRE NOVAVAX. RÉFÉRENCE : DGS-URGENT N°2023-24. 01/12/2023

utilisé pour la campagne en cours et **offre une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm. Les rappels vaccinaux doivent toutefois être réalisés préférentiellement avec des vaccins à ARNm** ». La HAS a complété les recommandations du Comité de veille et d'anticipation des risques sanitaires (COVARs). La population cible reste identique et est éligible à partir de 6 mois après la dernière infection ou injection de vaccin contre le COVID-19. Ce délai est réduit à 3 mois pour les personnes immunodéprimées, mais également pour les personnes âgées de 80 ans et plus et les résidents en EHPAD et en USLD, quel que soit leur âge.

Cette évolution est applicable pour les vaccins COMIRNATY et NUVAXOVID, adaptés au variant XBB.1.5 qui seront utilisés.

En février 2024, la HAS a été saisie par le Directeur général de la santé sur sa proposition de dates pour la campagne de vaccination de printemps 2024 contre la COVID-19, à destination des personnes de 80 ans et plus, ainsi que des résidents d'EHPAD / USLD et des personnes immunodéprimées quel que soit leur âge, du lundi 15 avril au dimanche 16 juin 2024⁶⁷.

« La HAS a pris en considération les éléments suivants :

- Les **données épidémiologiques** de la COVID-19 pour les années 2022-2023 et 2023-2024 montrant une circulation du virus SARS-CoV-2 de faible intensité, avec des indicateurs qui se maintiennent à des niveaux bas tant pour les passages pour suspicion de COVID-19 aux urgences que pour les hospitalisations par rapport à 2021-2022.
- L'**impossibilité de prévoir les dates** des vagues épidémiologiques de la COVID-19.
- La recommandation vaccinale « **Stratégie de vaccination contre la COVID-19. Anticipation des campagnes de vaccination en 2023** », adoptée par la décision n°2023.0080/DC/SESPEV du 23 février 2023 du collège de la HAS, qui prévoit pour les personnes âgées de 80 ans et plus et les personnes immunodéprimées dont la protection immunitaire diminue plus rapidement dans le temps ainsi que pour toute personne à très haut risque selon chaque situation médicale individuelle et dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante, une vaccination supplémentaire dès le printemps.
- Les dates de la campagne automnale concomitante contre la grippe et la COVID-19, initiée le 17 octobre 2023 (avec une ouverture dès le 18 septembre pour la vaccination contre la COVID-19, suivant l'avis du COVARs), et jusqu'à fin février 2024 (initialement prévue jusqu'au 24 janvier 2024).
- La recommandation vaccinale « **Stratégie vaccinale de rappel contre la COVID-19** », dans sa version adoptée par la décision n°2022.0301 du 19 septembre 2022 du collège de la HAS et mise à jour en décembre 2022, qui rappelle les délais minimaux recommandés entre deux rappels, à savoir « trois mois pour les personnes de 80 ans et plus, pour les résidents en EHPAD ou en USLD, pour les personnes immunodéprimées » ;
- Une couverture vaccinale à l'issue de la semaine 03 de 35,9 % des personnes 80 ans et plus ;

La HAS réitère l'intérêt de maintenir une campagne de vaccination de printemps contre la COVID-19 pour les personnes de 80 ans et plus, ainsi que des résidents d'EHPAD/USLD et des personnes immunodéprimées quel que soit leur âge, et considère que les dates proposées, à savoir du 15 avril au 16 juin 2024, sont adaptées pour réduire la morbi-mortalité associée à la COVID-19 et donc diminuer le nombre de décès et la survenue de formes graves. La HAS

⁶ Haute Autorité de Santé (HAS) - Avis n°2024.0001/AC/SESPEV du 08 février 2024 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la date de lancement de la campagne de vaccination au printemps 2024 contre la COVID-19- 08 février 2024

⁷ Ministère de la santé et de la prévention. DGS-Urgent. TITRE : COVID-19 : RENOUVELLEMENT VACCINAL COVID-19 DES PLUS FRAGILES AU PRINTEMPS 2024 ET INTERRUPTION DES COMMANDES PENDANT LA PERIODE INTERCAMPAGNES : DGS-URGENT N°2024-02. 29/02/2024

recommande de prévoir une extension de cette campagne jusqu'au 15 juillet 2024 si la situation épidémiologique le justifie.

En outre, compte tenu du caractère imprévisible d'une nouvelle vague épidémique de la COVID-19 et de l'émergence de nouveaux variants plus virulents susceptibles d'entraîner une baisse de l'immunité contre les formes graves et les décès, la HAS recommande de ne pas exclure la possibilité de mettre en place une campagne de vaccination plus précoce ou plus large si la situation épidémiologique le justifie ».

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les vaccins suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation c'est à dire dans le cadre des recommandations en vigueur :

Tableau I. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) <i>Laboratoire</i>	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR	ASMR
Vaccin à ARNm				
COMIRNATY (tozinameran) COMIRNATY bivalent Original /Omicron BA.1 (tozinameran / riltozinameran) COMIRNATY bivalent Original /Omicron BA.4-5 (tozinameran / famtozinameran) COMIRNATY XBB.1.5 (tozinameran / famtozinameran) <i>Pfizer & BioNTech</i>	Immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2. (chez les personnes âgées de 12 ans et plus, les enfants âgés de 5 à 11 ans ou les nourrissons et les enfants âgés de 6 mois à 4 ans ; selon les dosages ; cf. rubrique 4.1 des RCP pour plus de détails)	Non évalué par la CT	NA	NA
SPIKEVAX (Elasoméran) SPIKEVAX bivalent Original /Omicron BA.4-5 (Elasoméran/davésoméran) SPIKEVAX XBB.1.5 (Andusoméran) <i>Moderna</i>	SPIKEVAX est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus. SPIKEVAX bivalent Original/Omicron BA.4-5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus qui ont déjà reçu au moins un schéma de primovaccination contre la COVID-19. SPIKEVAX XBB.1.5 est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 6 mois et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles	20/09/2023	Important	II
Vaccin contenant une version d'une protéine présente à la surface du SARS-CoV-2				
VIDPREVTYN Beta (protéine Spike de SARS-CoV-2 + adjuvant AS03) <i>Sanofi Pasteur</i>	Rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la COVID-19.	Non évalué par la CT	NA	NA

VIDPREVTYN Beta (protéine Spike de SARS-CoV-2 + adjuvant AS03) du laboratoire Sanofi Pasteur n'est plus commercialisé en France depuis le 31 mars 2023 et n'est donc pas un CCP⁵.

Il est à noter que les vaccins VAXZEVRIA (ChAdOx1-S [recombinant]) et JCOVDEN (Ad26.COVS2-S [recombinant]) ne sont plus mentionnés dans les recommandations nationales contre la COVID-19^{7,8}.

→ Traitements non-médicamenteux

Les comparateurs non médicamenteux sont les gestes barrières (distanciation sociale, port de masque) ou mesure d'isolement du patient ou du contact à risque.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu du caractère parfois grave de la COVID-19, de sa contagiosité et de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical majeur à disposer de nouveaux vaccins ou stratégies vaccinales pour adapter l'efficacité vaccinale en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique des infections causées par le SARS-CoV-2, notamment chez les sujets à risque.

À ce titre, le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) contribue au même titre que les autres vaccins disponibles et recommandés à la couverture du besoin médical identifié.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS, relatives au vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M). Il s'agit principalement des décisions suivantes (Voir Avis CTV en Annexe) :

- **Décision du 14/01/2022** du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 - Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373) » ;
- **Décision du 8/12/2022** du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : Place du vaccin NUVAXOVID dans la stratégie de rappel » ;
- **Décision du 19/12/2022** du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : Place du vaccin NUVAXOVID chez les 12-17 ans ».

3.1.1 NUVAXOVID monovalent original

Les données soumises par le laboratoire sur le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) monovalent original contre la COVID-19 chez l'adulte reposent

⁸ HAS. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. 19 septembre 2022 mise à jour en décembre 2022.

principalement sur les données des études cliniques suivantes prises en compte dans les recommandations de la HAS datant de 2022 :

→ **Efficacité et immunogénicité d'une primovaccination de deux doses**

- **Étude 2019nCoV-301, PREVENT-19**, de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, avec observateurs en aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité de du SARS-CoV-2 rS avec l'adjuvant Matrix-M1, contre les formes symptomatiques de la COVID-19 (confirmée par test PCR, diagnostiquée 7 jours au moins après la réalisation de la deuxième injection), réalisée aux États-Unis et au Mexique :
 - chez 29 582 participants âgés de 18 ans et plus⁹ ;
 - chez 2 248 adolescents de 12 à 17 ans (extension pédiatrique).
- **Étude 2019nCoV-302¹⁰**, de phase 3, contrôlée versus placebo, randomisée, avec observateur en aveugle, en groupes parallèles, multicentrique et stratifié par site et par groupe d'âge ≥ 65 ans dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin à base de la protéine S du SARS-CoV-2 avec l'adjuvant Matrix-M1 dans la prévention de la COVID-19 symptomatique, confirmée virologiquement par PCR pour le SARS-CoV-2, chez 15 139 participants adultes, âgés de 18 à 84 ans, séronégatifs pour le SARS-CoV-2, réalisée au Royaume-Uni.

→ **Immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin après une primovaccination**

- **Étude 2019nCoV-301, PREVENT-19** (amendement dose de rappel chez des participants âgés de 18 ans et plus ; extension pédiatrique chez des participants âgés de 12 à 17 ans).

→ **Immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin après une primovaccination avec un autre vaccin COVID-19 chez les adultes**

- **Étude COV-BOOST¹¹**, de phase 2, randomisée, contrôlée versus autres vaccins, multicentrique dont l'objectif était d'étudier la réactogénicité et l'immunogénicité de sept vaccins COVID-19 différents en troisième dose (ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca), NVX-CoV2373 (Nuvaxovid), BNT162b2 (Pfizer), VLA2011 (Valneva), Ad26. COV2.S (Janssen), mRNA1273 (Moderna), CVnCoV (Curevac ; retiré du développement clinique en octobre 2021)) chez 2 878 participants de plus de 30 ans.
- **Étude 2019nCoV-311, Partie 1**, de phase 3, en deux parties, randomisée en trois groupes, avec observateurs en aveugle, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité de 5 µg de NUVAXOVID (Wuhan), de 5 µg de NUVAXOVID (Omicron BA.1) et de NUVAXOVID (bivalent ; 2,5 µg de NUVAXOVID (Omicron BA.1) + 2,5 µg de NUVAXOVID (Wuhan)) comme premier ou deuxième rappel hétérologue chez les adultes âgés de 18 à 64 ans ayant déjà reçu deux (primovaccination) ou trois (primovaccination et une dose de rappel) doses de vaccins à ARNm.

⁹ Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and safety of NVXCoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2021

¹⁰ 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.

¹¹ 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

→ **Efficacité et immunogénicité d'une primovaccination de deux doses du vaccin coadministré avec un vaccin contre la grippe saisonnière chez les adultes**

- **Étude 2019nCoV-302, Seasonal Influenza Vaccine Substudy¹²**, sous-étude de co-administration du vaccin contre la grippe saisonnière dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du vaccin à base de la protéine S du SARS-CoV-2 avec l'adjuvant Matrix-M1 dans la prévention de la COVID-19 symptomatique, confirmée virologiquement par PCR pour le SARS-CoV-2, lorsqu'il était administré de manière concomitante au vaccin contre la grippe, par rapport à placebo, chez 400 adultes, âgés de 18 à 84 ans, séronégatifs pour le SARS-CoV-2.

3.1.2 NUVAXOVID monovalent Omicron XBB.1.5

→ **Immunogénicité des doses de vaccin monovalent (Omicron BA.1) et de vaccin monovalent (Omicron BA.5) après la primovaccination et la vaccination de rappel avec un autre vaccin COVID-19 chez les adultes**

- **Étude 2019nCoV-311, Partie 2** dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité de 2 doses de NUVAXOVID Omicron BA.5 (NVX CoV2540) et de vaccin NUVAXOVID bivalent (NVX-CoV2540 et NVX-CoV2373), administrées à 90 jours d'intervalle chez les adultes âgés de 18 ans et plus ayant déjà reçu au moins trois (c.-à-d. primovaccination et une dose de rappel) doses de vaccins à ARNm.

Il est à noter que l'étude 2019nCoV-311 n'a pas fait à ce jour l'objet d'une analyse par la CTV et de recommandations par la HAS. Il s'agit de données issues d'une analyse intermédiaire qui ne sont pas susceptibles à ce jour de modifier les recommandations en vigueur.

3.2 Synthèse des données d'efficacité et d'immunogénicité issues des recommandations en vigueur

3.2.1 NUVAXOVID monovalent original - Recommandation de la HAS du 6 janvier 2022¹³

En janvier 2022, pour établir les recommandations vaccinales sur la place du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- « L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA : le vaccin NVX-CoV2373 est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la COVID-19 causé 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.
- 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.

¹² 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) coadministered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021.

¹³ HAS. Stratégie de vaccination contre la COVID-19 Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373). 06 janvier 2022.

- 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.**
- Les données d'immunogénicité en cas d'administration concomitante de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) 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-Uni (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 Mexique (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])¹⁸, 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).
- 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 18 semaines¹⁴).
- **L'absence de données d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immuno-déprimées, 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.
- **Les données sur l'interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et CovBoost (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 NVXCoV2373 (que ce soit pour compléter la primovaccination ou pour le rappel) chez les personnes vaccinées avec Janssen ou SPIKEVAX.

¹⁴ Heath PT, et al. Safety and Efficacy of the NVX-CoV2373 Coronavirus Disease 2019 Vaccine at Completion of the Placebo-Controlled Phase of a Randomized Controlled Trial. Clin Infect Dis. 2023 Feb 8;76(3):398-407. doi: 10.1093/cid/ciac803. PMID: 36210481; PMCID: PMC9619635

- 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 Etats-Unis et au Mexique. 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 (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) : 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 injection. 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 cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour ».

3.2.2 NUVAXOVID monovalent original chez les 12-17 ans - Recommandation de la HAS du 1^{er} décembre 2022¹⁵

En décembre 2022, pour établir les recommandations vaccinales sur la place du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19 chez les 12-17 ans, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- L'extension de l'indication en primovaccination étendue chez l'adolescent âgé de 12 à 17 ans le 01/07/2022, puis autorisé en dose de rappel, homologue ou hétérologue, chez l'adulte le 01/09/2022.
- **Un essai de phase 3 (2019nCoV-301) chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans vaccinés en primovaccination avec deux doses** du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) administrées à 21 jours d'intervalle, montre :
 - à J35 une réponse en anticorps neutralisant non-inférieure contre la souche Wuhan à celle induite chez des jeunes adultes âgés de 18 à 26 ans, avec une augmentation des titres en anticorps neutralisants, des IgG sériques et des anticorps inhibiteurs de la liaison au

¹⁵ HAS. Stratégie de vaccination contre la COVID-19 Place du vaccin NUVAXOVID chez les 12-17 ans. 1^{er} décembre 2022.

récepteur hACE2, comparativement au placebo, quel que soit le statut sérologique à l'inclusion. Une réponse en IgG anti-S spécifique de la souche de Wuhan a été caractérisée.

- une efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARSCoV-2 mesurée à partir de 7 jours après la deuxième injection estimée à 79,5 % avec un IC à 95 % [46,8 ; 92,1] dans l'analyse principale sur 2 232 participants durant une période où le variant Delta était prédominant.
- une bonne tolérance, avec des effets indésirables les plus courants similaires à ceux rapportés chez des personnes âgées de 18 ans et plus. Ces effets sont généralement légers ou modérés et s'améliorent quelques jours après la vaccination.

3.2.3 NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) monovalent original en rappel - Recommandation de la HAS du 1er décembre 2022¹⁶

En décembre 2022, pour établir les recommandations vaccinales sur la place du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) dans la stratégie vaccinale de rappel, la HAS a pris en considération les éléments suivants :

- 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 06/09/2022.
- Une dose de rappel de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) (0,5 mL) peut être administrée par voie intramusculaire environ 6 mois après le schéma de primovaccination par NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) 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 a montré :

- **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 l'inclusion 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, a montré :

- Les données sur l'interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et CovBoost (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).

¹⁶ HAS. Stratégie de vaccination contre la COVID-19 Place du vaccin NUVAXOVID dans la stratégie de rappel. 1^{er} décembre 2022.

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 de 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 18 semaines¹⁴).
- **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 (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.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données issues du Plan de Gestion des Risques (PGR)

NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) fait l'objet d'un Plan de Gestion du Risque (PGR) dans le cadre de la procédure d'AMM européenne.

La version en cours du PGR européen (version : 2.1 en date du 31 juillet 2022).

Risques importants identifiés	– Myocardite et/ou péricardite
Risques importants potentiels	– Maladies aggravées associées à la vaccination incluant les maladies respiratoires aggravées associées à la vaccination.
Informations manquantes	<ul style="list-style-type: none"> – Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement. – Utilisation chez les sujets immunodéprimés – Utilisation chez les sujets fragiles présentant un état de santé instable et des comorbidités (par ex. bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO), diabète, maladie neurologique chronique, troubles cardiovasculaires) – Utilisation chez les sujets présentant des troubles auto-immuns ou inflammatoires – Interaction avec d'autres vaccins – Tolérance à long terme

3.3.2 Données issues du RCP

« Nuvaxovid (original, souche Wuhan)

Résumé du profil de sécurité d'emploi après la primo-vaccination

Participants âgés de 18 ans et plus

La sécurité d'emploi de Nuvaxovid a été évaluée lors d'une analyse intermédiaire des données regroupées de 5 essais cliniques en cours menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Mexique. Au moment de l'analyse, un total de 49 950 participants, âgés de 18 ans et plus avaient reçu au moins une dose du schéma de primo-vaccination en deux doses de Nuvaxovid (n = 30 058) ou de placebo (n = 19 892). Au moment de la vaccination, l'âge médian était de 48 ans (intervalle de 18 à 95 ans). La durée médiane de suivi était de 70 jours après la dose 2, 32 993 (66 %) participants ont été suivis pendant plus de 2 mois après la dose 2.

Sur les données regroupées de réactogénicité, issues des participants âgés de 18 ans et plus inclus dans les deux études de phase 3 ayant reçu toute dose de Nuvaxovid (n=20 055) ou de placebo (n=10 561), les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (75 %), une douleur au site d'injection (62 %), de la fatigue (53 %), des myalgies (51 %), des maux de tête (50 %), un malaise (41 %), des arthralgies (24 %) et des nausées ou vomissements (15 %). Les effets indésirables étaient généralement de sévérité légère à modérée avec une durée médiane après la vaccination événements systémiques.

Globalement, l'incidence de certains effets indésirables était plus élevée chez les participants plus jeunes : l'incidence de la sensibilité au site d'injection, de la douleur au site d'injection, de la fatigue, de la myalgie, des maux de tête, du malaise, de l'arthralgie et des nausées ou vomissements était plus élevée chez les adultes âgés de 18 à moins de 65 ans que chez ceux âgés de 65 ans et plus.

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

Des vaccins inactivés contre la grippe saisonnière homologués ont été coadministrés aux participants le même jour que la dose 1 de Nuvaxovid (n=217) ou de placebo (n=214), dans le muscle deltoïde du bras opposé, chez 431 participants inclus dans une sous-étude de phase III exploratoire (2019nCoV-302). La fréquence des effets indésirables locaux et systémiques dans la population de la sous-étude sur la grippe était plus élevée que dans la population de l'étude principale après la dose 1, chez les participants ayant reçu Nuvaxovid et chez ceux ayant reçu le placebo.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

La sécurité d'emploi de Nuvaxovid a été évaluée chez des adolescents dans le cadre d'une analyse intermédiaire de la partie d'expansion pédiatrique d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours (étude 2019nCoV-301). Les données sur la sécurité d'emploi ont été recueillies aux États-Unis chez 2 232 participants âgés de 12 à 17 ans, avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, ayant reçu au moins une dose de Nuvaxovid (n = 1 487) ou de placebo (n = 745). Les données démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (71 %), une douleur au site d'injection (67 %), des maux de tête (63 %), des myalgies (57 %), de la fatigue (54 %), un malaise (43 %), des nausées ou vomissements (23 %), des arthralgies (19 %) et de la pyrexie (17 %). Comparativement aux adultes, la fièvre a été observée plus fréquemment chez les adolescents de 12 à 17 ans, et a été avérée comme très fréquente après la deuxième dose chez les adolescents. Les effets indésirables étaient généralement de sévérité légère à modérée avec une durée médiane après la vaccination inférieure ou égale à 2 jours pour les événements locaux et inférieure ou égale à 1 jour pour les événements systémiques.

Résumé du profil de sécurité d'emploi après la dose de rappel

Participants âgés de 18 ans et plus

Dans une étude indépendante (étude CoV-BOOST, EudraCT 2021-002175-19) évaluant l'utilisation d'une dose de rappel par Nuvaxovid chez des personnes ayant effectué la primo-vaccination avec un

vaccin à ARNm contre la COVID-19 ou un vaccin à vecteur adénoviral contre la COVID-19, autorisé, aucun nouvel élément en termes de sécurité d'emploi n'a été identifié.

La sécurité d'emploi et l'immunogénicité d'une dose de rappel de Nuvaxovid ont été évaluées dans une étude clinique en cours de phase 3, multicentrique, randomisée, contrôlée contre placebo, avec observateur en aveugle (étude 2019nCoV-301). Dans l'étude, 12 777 participants ont reçu une dose de rappel du vaccin au moins 6 mois après le schéma de primo-vaccination en deux doses (délai médian de 11 mois entre la fin du schéma de primo-vaccination et la dose de rappel). Sur les 12 777 participants ayant reçu une dose de rappel, 39 participants n'avaient pas reçu Nuvaxovid pour les trois doses. Les analyses de la sécurité d'emploi comprenaient une évaluation des effets indésirables locaux et systémiques sollicités dans les 7 jours suivant une dose de rappel pour les participants ayant rempli le journal électronique (n = 10 137).

Les effets indésirables sollicités les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (73 %), une douleur au site d'injection (61 %), de la fatigue (52 %), des myalgies (51 %), des maux de tête (45 %), un malaise (40 %) et des arthralgies (26 %).

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

La sécurité d'emploi d'une dose de rappel de Nuvaxovid a été évaluée dans une analyse intermédiaire d'une étude de phase 3 en cours (étude 2019nCoV-301). Au total, 1 499 participants ont reçu une dose de rappel environ 9 mois après la dose 2 du schéma de primo-vaccination. Les effets indésirables sollicités ont été évalués dans les 7 jours suivant une dose de rappel dans un sous-groupe de 220 participants ayant reçu la dose de rappel (ensemble d'analyse de la sécurité d'emploi du rappel ad hoc), parmi lesquels 190 ont rempli le journal électronique.

Comparativement aux adultes, les effets indésirables sollicités se sont produits à des fréquences plus élevées et à un grade supérieur chez les adolescents. Les effets indésirables sollicités les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (72 %), des maux de tête (68 %), de la fatigue (66 %), une douleur au site d'injection (64 %), des myalgies (62 %), un malaise (47 %) et des nausées ou vomissements (26 %) avec une durée médiane de 1 à 2 jours après la vaccination. Aucun nouvel élément en termes de sécurité d'emploi n'a été observé chez les participants du moment de l'administration de la dose de rappel jusqu'à 28 jours après l'administration

Nuvaxovid XBB.1.5 (Nuvaxovid adapté au variant Omicron)

La sécurité d'emploi de Nuvaxovid XBB.1.5 est déduite des données de sécurité du vaccin Nuvaxovid (original, souche Wuhan) et des données de sécurité du vaccin adapté à Omicron BA.5.

Une dose de rappel des vaccins Nuvaxovid monovalent Omicron BA.5 et bivalent original/Omicron BA.5 a été évaluée dans une étude de phase 3 en cours menée chez des participants âgés de 18 ans et plus (2019nCoV-311 partie 2). Dans cette étude, 251 participants ont reçu une dose de rappel de Nuvaxovid (original, souche Wuhan), 254 participants ont reçu une dose de rappel du vaccin monovalent Omicron BA.5, et 259 participants ont reçu une dose de rappel de Nuvaxovid bivalent original/Omicron BA.5. La durée médiane du suivi à partir du rappel initial était de 48 jours au moment de la date limite de recueil des données, le 31 mai 2023.

Le profil de sécurité global pour les doses de rappel du vaccin monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5 était similaire à celui observé après la dose de rappel de Nuvaxovid (original, souche Wuhan). Les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (> 50 %), une douleur au site d'injection (> 30 %), de la fatigue (> 30 %), des maux de tête (> 20 %), des myalgies (> 20 %), et un malaise (> 10 %). Aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié pour les doses de rappel du vaccin monovalent Nuvaxovid Omicron BA.5. Dans la partie 2 de l'étude 2019nCoV-311, la fréquence des événements de réactogénicité locaux et systémiques était plus élevée chez les femmes que chez les hommes, pour toutes les versions du vaccin réévaluées.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont indiqués ci-dessous selon les catégories de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), Très rare ($< 1/10\ 000$), Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau : Effets indésirables au cours des essais cliniques sur Nuvaxovid et dans le cadre de la surveillance post-AMM chez les personnes âgées de 12 ans et plus

Classe de systèmes d'organes du Med-DRA	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadénopathie		
Affections du système immunitaire					Anaphylaxie
Affections du système nerveux	Maux de tête				Paresthésie Hypoesthésie
Affections cardiaques					Myocardite Péricardite
Affections vasculaires			Hypertension		
Affections gastro-intestinales	Nausées ou vomissements				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée Érythème Prurit Urticaire		
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Myalgie Arthralgie				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensibilité au site d'injection Douleur au site d'injection Fatigue Malaise	Rougeur au site d'injection Gonflement au site d'injection Pyrexie Douleurs des extrémités	Prurit au site d'injection Frissons	Chaleur au site d'injection	

Description de certains effets indésirables

Dans l'ensemble des essais cliniques, une hypertension a été observée à une incidence accrue au cours des 3 jours suivant la vaccination avec Nuvaxovid (n=46, 1,0 %) par rapport au placebo (n=22, 0,6 %) chez les adultes âgés ».

3.4 Données d'utilisation

Le laboratoire a soumis une étude observationnelle réalisée en Allemagne dont l'objectif était de décrire les caractéristiques des personnes ayant reçu le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) en vaccination primaire, la réactogénicité du vaccin, et l'impact de la vaccination. Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle chez des personnes âgées de ≥12 ans ayant reçu une primovaccination ou une dose de rappel NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) en Allemagne, entre le 01 mars 2022 et le 31 décembre 2022. Cette étude est toujours en cours à ce jour (cf. rubrique 3.6 Programme d'études).

3.5 Modification du parcours de soins

NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) n'est pas susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soins par rapport aux alternatives vaccinales disponibles.

3.6 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte et adolescent à partir de 12 ans

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité
Étude 311 (Omicron BA.5)	Étude de phase 3, randomisée, en aveugle avec observateur, à trois bras évaluant la tolérance et l'immunogénicité de 2 doses de Nuvaxovid Omicron BA.5 (NVX CoV2540) et de vaccin Nuvaxovid bivalent (NVX-CoV2540 et NVX-CoV2373), administrées à 90 jours d'intervalle chez les adultes âgés de 18 ans et plus ayant déjà reçu ≥ trois (c.-à-d. primovaccination et une dose de rappel) doses de vaccins à ARNm.	En cours Donnés de 6 mois Q1 2024 (En cours)
Vaccin combiné contre la COVID-grippe (NCT05519839)	Étude de phase 2, randomisée, en aveugle avec observateur, évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'un vaccin combiné contre le SARS-CoV-2 rS, composé de nanoparticules et de nanoparticules d'hémagglutinine (HA) du virus grippal quadrivalent, avec l'adjuvant Matrix.	En cours Q1 2023
OCTAVE-DUO (ISRCTN15354495)	Étude de phase 3, multicentrique et randomisée comparant les stratégies de vaccination de rappel contre le SARS-CoV-2 chez les patients immunodéprimés.	En cours Q2 2023
United Arab Emirates study (NCT05249816)	Étude de phase 3 avec observateur en aveugle évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose unique de rappel du vaccin Novavax contre le SARS-CoV-2 (NVX-CoV2373) chez des adultes précédemment vaccinés avec le vaccin BBIBP-CorV.	En cours Q4 2022
Étude 2019nCoV-312 (NCT05875701)	Étude de phase 3 évaluant le(s) vaccin(s) Novavax en tant que dose de rappel après les vaccins ARNm.	En cours Q1 2024
Étude 2019nCoV-313 (NCT05975060)	Étude de phase 2/3 visant à évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel du vaccin COVID-19 (sous-variant Omicron) chez des participants déjà vaccinés et des participants non vaccinés.	En cours Q3 2024
Étude 2019nCoV-314 (NCT05973006)	Étude de phase 3 chez les adolescents pour les vaccins contre le variant SARS-CoV-2 Rs.	En cours Q2 2024
Étude 2019nCoV-205 (NCT05925127)	Étude de phase 2/3 de rappel hétérologue avec différents niveaux de dose de vaccins monovalents SARS-CoV-2 rS ;	En cours Q4 2024

Enfant moins de 12 ans

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude 503 (NCT05468736)	Étude de phase 2b/3 randomisée, observateur en aveugle, contrôlée par placebo, avec désescalade d'âge évaluant la tolérance et l'immunogénicité de 2 doses de primovaccination et d'une dose de rappel de NVX CoV2373 administrées à 21 jours d'intervalle chez des participants pédiatriques (3 cohortes d'âge : 6 à < 12 ans, 2 à < 6 ans et 6 à < 24 mois).	Q4 2023

Études en vie réelle

Étude	Usage prévu	Rapport d'étude
2019nCoV-401 – Efficacité de Nuvaxovid contre les formes graves de COVID-19 en Europe (2022-2024 ; 3 ans)	Répondre aux exigences réglementaires post-autorisation pour estimer l'EV réelle des doses de vaccination primaire et de rappel contre les hospitalisations liées à la COVID-19 en Europe.	Finale : janvier 2024 Rapports d'activité : janvier 2023, juillet 2023, janvier 2024, juillet 2024
2019nCoV-403 Post-Authorization Effectiveness Study Using a Claims et/ou Electronic Health Database Aux États-Unis (2022-2024 ; 3 ans)	Répondre aux exigences réglementaires post-autorisation de la FDA pour estimer l'EV réel des doses de vaccination primaire et de rappel contre les hospitalisations liées à la COVID-19 aux États-Unis.	Finale : septembre 2025 Rapports d'activité : septembre 2023, septembre 2024
2019nCoV-406 : Étude sur la productivité des adultes (États-Unis, Canada)	Poids de la maladie sur la productivité.	Finale : T3 2023
2019nCoV-408 : Préférences de la population pour les caractéristiques des vaccins (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Allemagne, Italie)	NITAGS, remboursement.	Finale : N/A Rapport d'activité de l'étude octobre 2023
2019nCoV-409 : Étude sur la productivité des adultes et les facteurs à l'origine de l'utilisation de Nuvaxovid	NITAGS, remboursement, différenciation, facteurs à l'origine de l'utilisation de Nuvaxovid, impact sur la qualité de vie.	1er trimestre 2024
2019nCoV-410 : Étude de base de données sur l'utilisation en vie réelle de Nuvaxovid par rapport à ses concurrents en Allemagne	Prise en charge de la vaccination / remboursement, utilisation des ressources de santé.	Finale : T3 2023
Modèle de cout-efficacité et adaptations	Pour les NITAGs et les HTA/organismes de remboursement, utilisation des ressources et économies de coûts.	Intérim : T4 2023
Une nouvelle approche pour saisir les raisons réelles de l'utilisation et de la satisfaction du rappel NVX-CoV2373 chez les adultes allemands : questionnaire direct adressé aux individus vaccinés avec Nuvaxovid.	Première étude en Europe à fournir des informations approfondies sur les facteurs de choix de Nuvaxovid par les individus. Le profil de tolérance acceptable de Nuvaxovid (tel qu'il a été observé dans les essais cliniques) est étayé par les données sur la qualité de vie mesurées par la satisfaction des participants et l'impact sur les activités quotidiennes après la vaccination contre Nuvaxovid.	La collecte de données pilote sera effectuée à l'automne 2023 (sous réserve de la disponibilité de Nuvaxovid adapté à XBB).
Registre international d'exposition des femmes	Description de la population des femmes enceintes vaccinées avec Nuvaxovid, et estimation de la fréquence de certaines	-

enceintes aux vaccins (C-VIPER)	issues négatives de la grossesse et de certaines issues fœtales/néonatales/nourrissons à la naissance jusqu'à l'âge de 12 mois. Comparaison dans différents sous-groupes et avec des mères/nourrissons non vaccinés.	
Efficacité relative de Nuvaxovid par rapport à des personnes appariées ayant reçu des vaccins ARNm	Étude de cohorte rétrospective visant à comparer le risque d'infection par COVID-19, d'hospitalisation ou de décès chez des personnes appariées ayant reçu soit NVX-CoV2373, soit un vaccin à ARNm. Source des données : Agence coréenne de contrôle et de prévention des maladies-Covid19-Service national d'assurance maladie.	-

Abréviations : EV = efficacité vaccinale ; FDA = Food and Drug Administration ; HTA = health technology assessment ; N/A = not applicable ; NITAG = National Immunization Technical Advisory Group.

4. Discussion

Au total, les données cliniques initiales avec le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) ont montré une efficacité vaccinale (en primo vaccination) 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 III et estimée à 89,7 % IC_{95%} [80,2 ; 94,6] chez 15 139 sujets âgés de 18 à 84 ans pour l'essai 2019nCoV-302, réalisé au Royaume-Uni (inclusions du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC_{95%} [82,9 ; 94,6] chez 29 582 sujets adultes, dans l'essai 2019nCoV-301 réalisé aux États-Unis et au Mexique (inclusions du 27/12/20 au 18/02/21).

Par la suite, les données d'immunogénicité ont permis d'adapter le schéma vaccinal selon les variants circulants (schéma posologique). Des données observationnelles nationales et internationales sont en cours de recueil.

Sur la base des données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance disponibles, il est attendu un impact de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M), au même titre que les autres vaccins anti-SARS-CoV-2 disponibles, sur la morbi-mortalité, en particulier dans les infections par la souche de SARS-CoV-2 originale et ses variants préoccupants dont le variant Omicron. Cependant, les données d'immunogénicité étant uniquement disponibles à court terme, l'impact supplémentaire potentiel sur la protection et la mémoire immunologique à long terme ne sont pas connues à ce jour. Aussi, étant donné les données de tolérance disponibles et malgré des données épidémiologiques limitées à ce jour, NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) n'est pas recommandée chez la femme enceinte et la HAS privilégie l'utilisation de ce vaccin comme une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm. Aussi, l'utilisation de ce vaccin en schéma hétérologue (ARN suivi d'un vaccin protéique) pourrait permettre de renforcer la protection des personnes immunodéprimées (personnes âgées, immunodéprimés).

En conséquence, NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations de décembre 2022, la HAS a conclu, à une efficacité du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) 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).

En primovaccination, la HAS a rappelé que « le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) peut être utilisé chez les personnes de 18 ans et plus qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm. Dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé par une circulation active du variant Omicron sur le territoire national, la HAS estime que l'utilisation du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M), en primovaccination si besoin chez les personnes non encore vaccinées de 12 à 17 ans qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm, pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.

La HAS précise que le schéma de primovaccination du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) repose sur l'administration de 2 doses espacées de 3 semaines ».

En dose de rappel, la HAS a estimé que « les données disponibles permettent d'envisager l'utilisation en rappel du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) chez des sujets primo vaccinés 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 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 ».

Dans l'attente de données complémentaires avec le vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M), la HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm (COMIRNATY ou SPIKEVAX) pour la vaccination des femmes enceintes.

Le 1^{er} décembre 2023, un DGS-Urgent a défini la place du vaccin adapté NUVAXOVID XBB.1.5 (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) dans la stratégie vaccinale ; à savoir : « Les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui souhaitent être vaccinés contre le COVID-19, peuvent recevoir une dose unique, quel que soit leur statut vaccinal, du nouveau vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M). Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) n'est pas recommandée chez la femme enceinte. Ce nouveau vaccin peut être utilisé pour la campagne en cours et offre une alternative pour les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm. Les rappels vaccinaux doivent toutefois être réalisés préférentiellement avec des vaccins à ARNm ».

La Commission considère que NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur

pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus. Il doit être utilisé pour la primovaccination et le rappel chez les sujets âgés de 12 ans et plus, en particulier chez les sujets à risque de forme grave de la COVID-19, excepté chez les femmes enceintes.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont les CCP cités dans le paragraphe 2.2.

5.3 Service Médical Rendu

- La maladie à SARS-CoV-2 est une maladie virale aiguë, pouvant menacer le pronostic vital principalement dans sa forme grave, par la suite de complications. Elle peut également exister sous la forme de symptômes persistants au-delà de plusieurs mois (affection post-COVID-19). La COVID-19 est un problème majeur de santé publique de portée mondiale en raison de son caractère de contagiosité, de gravité, et de l'impact sur l'organisation du système de santé, en particulier les unités de soins intensifs.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important.
- Les alternatives disponibles sont les vaccins à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19 COMIRNATY et SPIKEVAX (chez les personnes de plus de 30 ans).
- NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) peut être utilisé selon son AMM dans le cadre des recommandations vaccinales en vigueur.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère très fréquent des infections à SARS-CoV-2 pouvant être source de complications graves voire engager le pronostic vital ;
- de l'objectif de santé publique visant à réduire la morbidité et la mortalité de cette infection ;
- du fait que la vaccination est l'outil de prévention le plus efficace contre les infections à SARS-CoV-2 et ses complications ;
- de la réponse au besoin médical identifié en raison :
 - d'un impact supplémentaire attendu de la spécialité NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et sur la morbi-mortalité associée au vu des données d'efficacité, d'immunogénicité et de tolérance disponibles,
 - d'un impact attendu supplémentaire de la vaccination sur l'organisation des soins ;

NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) est important

pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription de l'inscription de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical persistant de disposer de vaccins dans la prévention des infections à SARS-CoV-2 en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et de l'émergence régulière de nouveaux variants, notamment chez les personnes qui ne souhaitent pas ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm ;
- des données prises en compte par les recommandations en vigueur de la HAS, à savoir :
 - de la démonstration versus placebo de l'efficacité vaccinale de NUVAXOVID monovalent original (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) sur la réduction du nombre de cas de COVID-19 symptomatiques, y compris chez les patients de plus de 65 ans avec une efficacité vaccinale estimée à 89,7 % IC_{95%} [80,2 ; 94,6] chez 15 139 sujets âgés de 18 à 84 ans pour l'essai 2019nCoV-302, réalisé au Royaume-Uni (inclusions du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC_{95%} [82,9 ; 94,6] chez 29 582 sujets adultes, dans l'essai 2019nCoV-301 réalisé aux États-Unis et au Mexique ;
 - des données d'immunogénicité obtenues avec les différents variants en primo-vaccination et en rappel prises en compte pour établir les recommandations vaccinales en vigueur ;
 - des nouvelles données versées dans le dossier qui, à ce jour, n'ont pas fait l'objet d'une actualisation des recommandations vaccinales ;
 - d'un profil de tolérance acceptable, avec des cas rapportés de myocardite dont l'évolution après vaccination n'est pas différente de celle en général ;

et malgré :

- l'absence de nouvelles données cliniques d'efficacité en complément des données d'immunogénicité disponibles ;
- des incertitudes à long terme notamment sur la durée de protection conférée,

la Commission considère que, comme SPIKEVAX (vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19), NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) apporte une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus, selon les recommandations en vigueur de la HAS.

5.5 Population cible

Pour rappel, en France, la vaccination actuellement recommandée par la HAS pour la campagne vaccinale de rappel 2024 cible :

- les personnes âgées de 65 ans et plus ;
- les nourrissons à partir de 6 mois, enfants, adolescents et adultes atteints de comorbidités ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie (hypertension, problèmes cardiaques, vasculaires, hépatiques, rénaux, pulmonaires, diabète, obésité, cancers, personnes transplantées, personnes atteintes de trisomie 21 ou de troubles psychiatriques ou de démence) ;
- les femmes enceintes ;
- les personnes immunodéprimées ;
- les personnes atteintes de toute autre comorbidité, en prenant en compte la situation médicale individuelle, dans le cadre d'une décision médicale partagée avec l'équipe soignante ;
- les personnes vivant dans l'entourage ou en contacts réguliers avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaires et médicosociaux.

La population cible de NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) correspond **aux personnes âgées de plus de 12 ans** dans l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le SARS-CoV-2, conformément aux recommandations nationales en vigueur.

À noter que l'utilisation du vaccin NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) n'est pas recommandée chez la femme enceinte.

Selon les données de l'INSEE, la population âgée de 12 ans et plus résidant en France métropolitaine au 1^{er} janvier 2023 est d'environ 59 millions (87 % de la population française)¹⁷.

L'estimation des effectifs des personnes relevant d'une vaccination en rappel par les vaccins NUVAXOVID (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M) a été établie à partir de données de l'INSEE, de l'assurance maladie et de l'OCDE, est estimée à environ 23,6 millions de personnes :

- Personnes âgées de plus de 65 ans selon les données de l'INSEE, incluant les résidents en hébergement pour dépendance et soins de longue durée : 14,3 millions ;
- Le nombre d'individus de 12 à 64 ans ayant un risque plus élevé de forme grave de la maladie est estimé à partir de données d'ALD à 5,3 millions¹⁸ (incluant les individus immunodéprimés). ;
- Entourage des personnes vulnérables (y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial) : difficilement estimable (selon les données en 2021 de l'OCDE¹⁹, environ 6 % de la population française étaient des professionnels de santé soit environ 4 millions).

La population cible est estimée à 23,6 millions de sujets.

¹⁷ Institut national de la statistique et des études économiques. Bilan démographique 2022. Pyramides des âges (Population totale par sexe et âge - France et France métropolitaine) au 1er janvier 2023. Disponible sur : [Pyramides des âges – Bilan démographique 2022 | Insee](#) [Consulté le 20/02/2024].

¹⁸ Ameli. Effectif, prévalence et caractéristiques des bénéficiaires d'une ALD - 2008 à 2021 | L'Assurance Maladie. <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/prevalence-beneficiaires-ald> (2023).

¹⁹ Organisation for Economic Coopération and Development - OECD.Stat - Health Care Resources: Total health and social employment. 2023; Disponible sur: <https://stats.oecd.org/index.aspx?queryid=30169>

5.6 Demande de données

Sans objet.

5.7 Autres recommandations de la Commission

→ Conditionnements

Ils ne sont pas adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement. L'AMM de la présentation du vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 (protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M), dispersion injectable en unidose est en cours d'approbation par l'EMA à ce jour.

→ Recommandations particulières au vu des exigences de qualité et de sécurité des soins liées au médicament

La Commission souligne que l'efficacité de cette stratégie de prévention est conditionnée par l'obtention d'une couverture vaccinale la plus élevée possible et par l'évolution de la situation épidémiologique avec l'émergence régulière de nouveaux variants.

La Commission rappelle que la mise en œuvre des vaccins anti-COVID-19 ne dispense pas les patients du respect des mesures barrières et de distanciation physique dans le cadre de la lutte contre la COVID-19.

6. Annexes

6.1 Recommandations de la HAS

- Décision du 14/01/2022 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 - Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373) » : [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin NUVAXOVID \(NVX-CoV2373\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/information/25054-1)
- Décision du 08/12/2022 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : Place du vaccin NUVAXOVID dans la stratégie de rappel » : [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/information/25054-1)
- Décision du 19/12/2022 du collège de la HAS portant adoption de la recommandation vaccinale intitulée « Stratégie de vaccination contre la COVID-19 : Place du vaccin NUVAXOVID chez les 12-17 ans » : [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid chez les 12-17 ans \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/information/25054-1)

NUVAXOVID, 28 février 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr