
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS

Stratégie de vaccination contre la COVID-19

Révision de la place du vaccin
NUVAXOVID

*"avis modifié par la décision n° 2026.0021/DC/SESPEV
du 5 février 2026 du collège de la Haute Autorité de santé ».*

Validé par le Collège le 5 février 2026

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la COVID-19 Révision de la place du vaccin NUVAXOVID
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Révision de la place du vaccin NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Roland ANDRIANASOLO (Chef de projet scientifique, SESPEV) et Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV)
Auteurs	Roland ANDRIANASOLO (Chef de projet scientifique, SESPEV), Pauline BARDIN (Cheffe de projet scientifique, SESPEV), Frédérique D'HERBE (Adjointe à la cheffe de service, SESPEV), Andrea LASSERRE (Cheffe de Service, SESPEV)
Recherche documentaire	Aurélien DANCOISNE (Documentaliste) et Sylvie LASCOLS (Assistante documentaliste)
Validation	
Actualisation	
Autres formats	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – février 2026 ISBN :

Sommaire

Introduction	6
1. Informations générales sur le vaccin	9
1.1. Caractéristiques du vaccin	9
1.1.1. Classification	9
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	9
1.1.3. Conservation	9
1.2. Autorisation de mise sur le marché	10
1.2.1. Indications	10
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	10
1.2.3. Contre-indications	10
1.2.4. Précautions d'emploi	10
1.2.5. Fertilité, grossesse et allaitement	11
1.2.6. Co-administration	11
1.2.7. Interchangeabilité	12
2. Présentation des données disponibles	13
2.1. Études réalisées dans le cadre du développement clinique	13
2.2. Immunogénicité	14
2.2.1. Rappel des précédentes conclusions sur l'immunogénicité du vaccin NUVAXOVID utilisé en dose de rappel selon un schéma hétérologue chez l'adulte	14
2.2.2. BA.5 : nouvelles données de l'étude 2019nCoV-311 partie 2	14
2.2.3. XBB.1.5 : nouvelles données des études 2019nCoV-313 et 2019nCoV-314	18
2.3. Efficacité	20
2.3.1. Rappel des précédentes conclusions	20
2.3.2. Efficacité en vie réelle	21
2.4. Tolérance	21
2.4.1. Rappel des précédentes conclusions sur la tolérance du vaccin NUVAXOVID utilisé en dose de rappel selon un schéma hétérologue chez l'adulte	21
2.4.2. BA.5 : nouvelles données de l'étude 2019nCoV-311 partie 2	22
2.4.2.1. EI sollicités survenant dans les 7 jours	22
2.4.2.2. EI non sollicités survenant dans les 28 jours	23
2.4.2.3. EI ayant nécessité un suivi médical (EISM)	24
2.4.2.4. EI d'intérêt particulier (EIIP)	24
2.4.2.5. EI graves (EIG)	24
2.4.2.6. EI ayant conduit au retrait du participant de l'étude	25
2.4.2.7. Décès	25
2.4.3. XBB.1.5 : nouvelles données des études 2019nCoV-313 & 2019nCoV-314	25
2.4.4. Femmes enceintes	27

2.4.5. Données de pharmacovigilance – ANSM	28
2.4.6. Données de tolérance post-commercialisation – PSUR	28
2.4.7. Tableau récapitulatif des EI	29
2.5. Co-administration	30
2.6. Études en cours et à venir	31
2.7. Données manquantes et limites	33
2.8. Recommandations internationales	33
Conclusion	35
Table des annexes	36
Remerciements	42
Références bibliographiques	43
Abréviations et acronymes	45

Table des figures

Aucune entrée de table d'illustration n'a été trouvée.

Table des tableaux

Tableau 1 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - caractéristiques des participants à l'inclusion	15
Tableau 2 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - résumé des titres d'anticorps neutralisants sériques contre le pseudovirus Omicron BA.5 après une dose de vaccin NUVAXOVID chez des adultes âgés de 18 ans et plus - Population <i>per-protocol</i>	16
Tableau 3 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - comparaison des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA.5	17
Tableau 4 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - comparaison des titres d'anticorps neutralisants contre la souche Originale	17
Tableau 5 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EI locaux au site d'injection et systémiques liés au traitement, par gravité, 7 jours après la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez les participants ayant précédemment reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (<i>Safety Analysis Set</i>)	23
Tableau 6 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EI non sollicités apparus au cours des 28 jours suivant la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez ≥ 1 % des participants de n'importe quel groupe ayant déjà reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (<i>Safety Analysis Set</i>)	23
Tableau 7 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EIG survenus après la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez les participants ayant déjà reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (<i>Safety Analysis Set</i>)	25
Tableau 8 : Résumé du nombre de doses de vaccin NUVAXOVID Original et adapté au variant XBB.1.5 administrées depuis la commercialisation du vaccin et sur la période du dernier rapport disponible (décembre 2023 – juin 2024)	28
Tableau 9 : Effets indésirables au cours des essais cliniques de NUVAXOVID et dans le cadre de la surveillance post-AMM chez les personnes âgées de 12 ans et plus	29
Tableau 10 : Études et développement en cours ou à venir	31
Tableau 11 : Études en cours ou à venir avec des données en vie réelle	32

Introduction

La France a initié, en décembre 2020, une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de COVID-19 (*Coronavirus disease 2019*). Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la maladie et les tensions sur le système de santé. Dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités, et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la COVID-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain¹.

La vaccination est préconisée contre la COVID-19 chaque année, à l'automne, **pour les personnes âgées de 65 ans et plus, et les plus à risque de forme grave de la maladie². 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 est recommandée au printemps**, en respectant un délai d'au moins six mois depuis la dernière dose de vaccin contre la COVID-19 ou la dernière infection au SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2*), pouvant être réduit à 3 mois pour les personnes âgées de 80 ans et plus. Par ailleurs, toute personne souhaitant se faire vacciner, même si elle ne fait pas partie de la cible, peut recevoir une dose de vaccin contre la COVID-19.

Le calendrier vaccinal, dans sa version actualisée d'octobre 2025 (1), indique qu'il est « *recommandé d'utiliser les vaccins à ARNm (ARNm) adaptés au dernier variant en circulation. Le vaccin à ARNm peut être utilisé quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) administré(s) précédemment. Le vaccin à protéine recombinante NUVAXOVID, s'il est disponible, peut être utilisé chez les adolescents de 12 ans et plus, et chez les adultes, quel que soit leur statut vaccinal, en alternative aux vaccins à ARNm, pour les personnes réticentes à ce type de vaccin et/ou celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications). Dans l'attente de données complémentaires, l'utilisation de ce vaccin n'est pas recommandée chez la femme enceinte.* »

Le vaccin **NUVAXOVID (NVX-CoV2373)**, développé par le laboratoire NOVAVAX, puis repris par le laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, est un vaccin à protéine recombinante associant une protéine Spike recombinante du SARS-CoV-2 adaptée à la souche circulante du virus et un adjuvant Matrix-M. Il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) conditionnelle en Europe (procédure centralisée) le 20 décembre 2021, dans l'indication suivante : « NUVAXOVID est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus » (2).

En janvier 2022, la HAS a recommandé que ce vaccin soit utilisé, en primovaccination, chez les personnes de 18 ans et plus, **ne souhaitant pas ou ne pouvant pas recevoir de vaccin à ARNm** (3, 4).

En septembre 2022, une extension d'indication a été octroyée pour l'administration d'une dose de rappel, selon un schéma homologue ou hétérologue chez l'adulte (5). Dans son avis de décembre 2022 (6), la HAS a ainsi recommandé que le vaccin NUVAXOVID puisse être utilisé en rappel, chez des sujets primo-vaccinés de 18 ans et plus, selon un schéma homologue ou hétérologue, en alternative aux rappels réalisés avec les vaccins à ARNm bivalents, **seulement chez les sujets qui ne souhaitaient pas ou ne pouvaient pas recevoir un vaccin à ARNm**.

¹ Vaccination dans le cadre de la COVID-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-COVID-19

² 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, 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 contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables, y compris les professionnels des secteurs sanitaire et médicosocial

En décembre 2022, la HAS a recommandé l'utilisation du vaccin NUVAXOVID en primo-vaccination chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans, estimant que cela pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national (7), suite à l'obtention d'une AMM pour l'extension de la primo-vaccination dans cette population (juin 2022) (5).

En février 2023, la HAS a émis des recommandations concernant l'anticipation des campagnes de vaccination en 2023 contre la COVID-19 (8), **préconisant de vacciner à l'automne les plus à risque de forme grave de la maladie.**

Depuis juin 2023 (9), pour l'*European Medicines Agency* (EMA) et l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), s'appuyant notamment sur l'expérience acquise avec les vaccins contre la grippe pour les procédures concernant les modifications de composition des vaccins adaptés aux nouveaux variants du SARS-CoV2, seules les données qualité et non-cliniques sont requises (les données cliniques et de tolérance pouvant être soumises ultérieurement). Cette précision est réitérée dans les dernières recommandations de l'EMA relatives à la mise à jour de la composition antigénique des vaccins contre la COVID-19 autorisés pour la campagne 2025–2026 (10). Dans ses recommandations, outre le fait que les autorisations puissent être accordées sur la base de données qualité et non-cliniques, l'*Emergency Task Force* (ETF) de l'EMA recommande de privilégier les vaccins ciblant le variant LP.8.1 (famille JN.1, sous-variant d'Omicron) afin d'assurer une protection croisée contre les souches dominantes et émergentes. Les vaccins ciblant d'autres lignées de JN.1 peuvent être acceptés si une justification scientifique est fournie. De plus, elle recommande également que les vaccins ciblant JN.1 ou KP.2 puissent être utilisés pour les campagnes de vaccination de 2025, en attendant la disponibilité des vaccins LP.8.1. En octobre 2023, l'EMA a délivré une AMM pour le vaccin NUVAXOVID adapté au variant circulant XBB.1.5 (NVX-CoV2601) (11, 12).

Le 1^{er} décembre 2023, un DGS-Urgent a défini la place du vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 dans la stratégie vaccinale de la façon suivante (13) : « *Les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui souhaitent être vaccinés contre la 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 [...] 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.* ».

Depuis la campagne de vaccination 2023/2024, l'EMA a simplifié le schéma de vaccination contre la COVID-19 de la façon suivante : **dès 5 ans et quel que soit le passé vaccinal du sujet, la vaccination contre la COVID-19 consiste en l'administration d'une seule dose de vaccin³.**

Le SARS-CoV-2 continue d'évoluer, via des modifications génétiques de la protéine Spike, justifiant la mise à jour de la composition antigénique des vaccins pour renforcer l'immunité contre les variants circulants. Le groupe consultatif technique de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) sur la composition des vaccins contre la COVID-19 (TAG-CO-VAC) a recommandé le 26 avril 2024 des formulations monovalentes basées sur la lignée JN.1, anticipant ainsi l'évolution du virus à partir de ce variant. En parallèle, le groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS **préconisait de maintenir l'utilisation de tous les vaccins autorisés, sans attendre les nouvelles formulations, afin de ne pas retarder la vaccination** (14).

Le laboratoire NOVAVAX a saisi la HAS le 14 mai 2024 afin que cette dernière ré-évalue la place du vaccin NUVAXOVID dans la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Le laboratoire demande 1) l'intégration du vaccin NUVAXOVID, dispersion injectable contre la COVID-19 (recombinant, avec adjuvant), dans la stratégie vaccinale établie contre la COVID-19 en recommandant que NUVAXOVID

³ [Campagne de vaccination 2025/2026 contre le COVID-19](#) | ameli.fr | Assuré] – consulté le 1^{er} octobre 2025

puisse être utilisé, dans le cadre de son AMM, au même titre que les vaccins à ARNm, en vaccination annuelle chez les individus de 12 ans et plus à risque de forme grave quel que soit leur statut vaccinal, et 2) la suppression de la mention « *Une surveillance de 15 minutes est recommandée après la vaccination.* ». Cette demande fait suite à la publication de l'avis favorable au remboursement de NUVAXOVID par la Commission de la Transparence (CT) du 28 février 2024 avec un Service Médical Rendu (SMR) important, une Amélioration du SMR (ASMR) II importante et considéré comme étant susceptible d'avoir un Impact supplémentaire sur la Santé Publique (ISP).

En octobre 2024, une nouvelle AMM adaptée au variant JN.1 (NVX-CoV2705) a été octroyée (15). Dans le cadre de cette procédure, le laboratoire a soumis des données qualité et **des données non-cliniques d'immunogénicité chez la souris et le macaque rhésus après vaccination avec NUVAXOVID JN.1, et aucune donnée clinique n'a été soumise à ce jour.**

Depuis le 15 janvier 2025, le vaccin NUVAXOVID appartient au portefeuille du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE.

L'objectif de cet avis est d'évaluer les nouvelles données disponibles pour le vaccin NUVAXOVID, du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, adapté aux souches circulantes à partir du sous-variant BA.5 d'Omicron (NVX-CoV2540), en rappel hétérologue, et de déterminer si ces données permettent de modifier la place de ce vaccin dans la stratégie française actuelle de vaccination contre la COVID-19.

La méthode de travail est indiquée en Annexe 1.

1. Informations générales sur le vaccin

Les informations présentées ci-dessous sont celles issues du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) du vaccin NUVAXOVID en vigueur : version JN.1 (15), les précédentes versions du vaccin dont XBB.1.5 ne sont plus commercialisées en France.

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin NUVAXOVID est un vaccin protéique recombinant composé de :

- **La protéine Spike (S) recombinante de SARS-CoV-2** purifiée de pleine longueur stabilisée dans la conformation de pré-fusion. Elle est 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 *Spodoptera frugiperda*.

La protéine S du vaccin est adaptée à la souche circulante du virus : souche originale (Wuhan) du SARS-CoV-2 dans la version NUVAXOVID Original, souche Omicron XBB.1.5 dans la version NUVAXOVID XBB.1.5, et souche Omicron JN.1 dans la version NUVAXOVID JN.1.

- **L'adjuvant Matrix-M à base de saponine**, extrait de l'écorce de l'arbre *Quillaja saponaria* (Bois de Panama), 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 B et T contre la protéine S, notamment des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19 (2).

1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

Le vaccin NUVAXOVID en dispersion injectable, est disponible sous forme de flacons unidoses ou de seringues préremplies avec un bouchon à piston et un capuchon, sans aiguille ou conditionné avec une aiguille séparée (dose de 0,5 mL) ou de flacons multidoses (5 doses de 0,5 mL). Chaque dose de vaccin contient 5 µg de la protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M contenant 50 µg d'extrait de *Quillaja saponaria*.

Le vaccin doit être exclusivement administré par voie intramusculaire en dose unique (0,5 mL), de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras. Il ne doit pas être administré par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

1.1.3. Conservation

Le **flacon non ouvert** peut être conservé au réfrigérateur, dans l'emballage extérieur, pendant une durée de 9 mois entre 2 – 8°C, à l'abri de la lumière. Il est stable jusqu'à 12 h à 25°C. La conservation à 25°C n'est pas la condition de conservation ou de transport recommandée mais elle peut guider des décisions d'utilisation en cas d'écarts temporaires de température au cours des 9 mois de conservation entre 2 – 8°C.

Flacon entamé : D'un point de vue microbiologique, le vaccin doit être utilisé immédiatement après la première ouverture (premier prélèvement à l'aide d'une aiguille). S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent pas dépasser 12 h entre 2 – 8°C, ou 6 h à température ambiante (25°C au maximum), temps de stabilité chimique et physique en cours d'utilisation démontrée (à compter du premier prélèvement à l'aide d'une aiguille jusqu'à l'administration).

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indications

Le vaccin NUVAXOVID est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2, chez les personnes âgées de 12 ans et plus. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

NUVAXOVID est administré par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras, en dose unique (0,5 mL) chez des personnes âgées de 12 ans et plus, indépendamment du statut vaccinal antérieur. Le vaccin ne doit pas être injecté par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique. Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue. Chez les **personnes ayant déjà été vaccinées** par un vaccin contre la COVID-19, NUVAXOVID doit être administré au moins 3 mois après la dose la plus récente.

Personnes immunodéprimées : Des doses supplémentaires peuvent être administrées à des personnes sévèrement immunodéprimées, conformément aux recommandations nationales.

Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de NUVAXOVID chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

1.2.3. Contre-indications

Le vaccin NUVAXOVID est contre-indiqué chez les personnes présentant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients (2).

1.2.4. Précautions d'emploi

Hypersensibilité et anaphylaxie : Des cas d'anaphylaxie ont été signalés avec NUVAXOVID. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller la personne vaccinée en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

Une surveillance étroite pendant au moins 15 minutes est recommandée après la vaccination. Une dose supplémentaire de vaccin ne doit pas être administrée aux personnes ayant présenté une anaphylaxie après une dose antérieure de NUVAXOVID.

Myocardite et péricardite : Suite à plusieurs cas de myocardite et/ou péricardite rapportés après commercialisation du vaccin NUVAXOVID, un signal a été émis avec mise en place d'une surveillance (6). L'analyse de ce signal réalisée par le PRAC en août 2022 a conclu à un surrisque de survenue de myocardites et péricardites après vaccination avec NUVAXOVID ; les jeunes adultes pourraient présenter un risque plus élevé que les adultes plus âgés (≥ 60 ans), les deux sexes étant concernés.

Il existe un risque accru de myocardite et de péricardite après la vaccination par NUVAXOVID. Ces pathologies peuvent se développer quelques jours seulement après la vaccination et sont principalement survenues dans les 14 jours. Les données disponibles suggèrent que l'évolution des cas de myocardite et de péricardite après vaccination n'est pas différente des myocardites ou péricardites en général. Les professionnels de santé doivent être attentifs aux signes et symptômes de myocardite et de péricardite. Les personnes vaccinées (notamment les parents et les aidants) doivent être informées qu'elles doivent consulter immédiatement un médecin si elles présentent des symptômes évocateurs de myocardite ou de péricardite tels qu'une dou-

leur thoracique (aiguë et persistante), un essoufflement ou des palpitations après la vaccination. Les professionnels de santé doivent consulter les recommandations et/ou des spécialistes pour diagnostiquer et traiter ces affections.

En France, deux cas de péricardites chez des personnes de plus de 40 ans et un cas de myopéricardite chez une personne de 28 ans avaient été rapportés à la date du 31 août 2022 (6).

Réactions liées à l'anxiété : Des réactions vasovagales (syncope), une hyperventilation ou des réactions liées au stress peuvent survenir en association à la vaccination, reflétant une réaction psychogène à l'injection *via* une aiguille. Il est important que des précautions soient prises afin d'éviter toute blessure en cas d'évanouissement.

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

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation : Comme avec les autres injections intramusculaires, le vaccin doit être administré avec prudence chez les personnes recevant un traitement anticoagulant ou chez celles présentant une thrombocytopénie ou un autre trouble de la coagulation (tel que l'hémophilie), car un saignement ou une ecchymose peut survenir après une administration intramusculaire chez ces personnes.

Personnes immunodéprimées : L'efficacité, la sécurité d'emploi et l'immunogénicité du vaccin ont été évaluées chez un nombre limité de personnes immunodéprimées. L'efficacité de NUVAXOVID peut être réduite chez les personnes immunodéprimées.

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

Limites de l'efficacité du vaccin : Les personnes pourraient ne pas être entièrement protégées jusqu'à 7 jours après l'administration de leur dose de vaccin. Comme pour tout vaccin, il est possible que les personnes vaccinées par NUVAXOVID ne soient pas toutes protégées.

1.2.5. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse : Il existe des données limitées sur l'utilisation de NUVAXOVID chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryon-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal. **L'utilisation de NUVAXOVID chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques pour la mère et le fœtus.**

Allaitement : Il n'existe pas d'information quant à l'excrétion de NUVAXOVID dans le lait maternel. Aucun effet chez les nouveau-nés ou nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à NUVAXOVID est négligeable.

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

1.2.6. Co-administration

L'administration concomitante de NUVAXOVID (version Originale, souche Wuhan) et de vaccins inactivés contre la grippe saisonnière a été évaluée chez un nombre limité de participants (N = 431) dans une sous-étude d'essai clinique de phase III exploratoire (étude 2019nCoV-302) (16). La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque NUVAXOVID était administré concomitamment avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de cette observation est inconnue.

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

1.2.7. Interchangeabilité

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

2. Présentation des données disponibles

2.1. Études réalisées dans le cadre du développement clinique

Dans le cadre de la demande de variation d'AMM du vaccin NUVAXOVID JN.1 obtenue en octobre 2024 (15), le laboratoire a uniquement soumis à l'EMA des données qualité et **des données non-cliniques d'immunogénicité chez la souris et le macaque rhésus après vaccination avec NUVAXOVID JN.1, et aucune donnée clinique n'a été soumise.**

Dans le RCP du vaccin NUVAXOVID JN.1, il est indiqué que l'efficacité est déduite des données d'efficacité du vaccin NUVAXOVID (Original, souche Wuhan) et des **données d'immunogénicité du vaccin adapté à la souche Omicron BA.5. Aussi pour cette évaluation, un focus a été fait sur les données d'immunogénicité du vaccin NUVAXOVID adapté aux souches circulantes à partir du sous-variant BA.5 d'Omicron (NVX-CoV2540) en rappel hétérologue.**

Le développement clinique du vaccin NUVAXOVID injecté en dose de rappel hétérologue chez les individus âgés de 12 ans et plus, repose sur les études suivantes :

Données prises en compte dans les précédentes recommandations :

- **Étude de phase II**
 - **CoV-BOOST (6, 17) :** essai contrôlé, randomisé, multicentrique conduit au Royaume-Uni, évaluant l'immunogénicité et la tolérance de sept vaccins différents contre la COVID-19 (une dose complète ou une demi-dose) de NVX-CoV2373 après une primovaccination avec ChAd/ChAd (VAXZEVRIA – ASTRAZENECA) ou BNT/BNT (COMINARTY – PFIZER) administrés en rappel (3^{ème} dose) chez des adultes âgés de 30 ans et plus ;

Nouvelles données prise en compte dans le cadre de cet avis :

- **Étude de phase II/III**
 - **2019nCoV-313 partie 1 :** étude ouverte, à bras unique (avec un groupe contrôle historique), conduite aux États-Unis, évaluant la sécurité et l'immunogénicité d'une dose de rappel hétérologue du vaccin monovalent (NVX-CoV2601) **ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5**, chez des **adultes âgés de 18 ans et plus** ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm contre la COVID-19. L'inclusion des participants a eu lieu les 7 et 8 septembre 2023 et l'analyse intermédiaire présentée couvre le suivi jusqu'à J28 post vaccination ;
- **Études de phase III**
 - **2019nCoV-311 partie 2 :** étude randomisée, multicentrique, avec observateur en aveugle, conduite en Australie, évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin monovalent (NVX-CoV2540) et bivalent (NVX-CoV2540 + NVX-CoV2373), **ciblant particulièrement le sous-variant BA.5**, en doses de rappel, administrées à 90 jours d'écart, chez des **adultes âgés de 18 ans et plus** ayant précédemment reçu au moins 3 doses de vaccins à ARNm contre la COVID-19, dont la dernière dose a été administrée au moins 90 jours avant l'administration d'une dose de vaccin dans l'étude. L'inclusion des participants s'est déroulée entre le 22 mars 2023 et le 2 mai 2023 et l'analyse intermédiaire présentée couvre le suivi jusqu'à J35 après la première dose de vaccin ;
 - **2019nCoV-314 :** étude randomisée et en double aveugle, conduite aux États-Unis évaluant la sécurité et l'immunogénicité du vaccin monovalent (NVX-CoV2601) et bivalent (NVX-CoV2601 + NVX-CoV2373), **ciblant particulièrement le sous-variant XBB.1.5**, utilisés en dose de rappel chez des **adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans**, ayant reçu au préalable au moins deux doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19. L'inclusion des participants s'est déroulée du 7 au 26 septembre 2023 et l'analyse intermédiaire présentée couvre le suivi jusqu'à J28.

2.2. Immunogénicité

2.2.1. Rappel des précédentes conclusions sur l'immunogénicité du vaccin NUVAXOVID utilisé en dose de rappel selon un schéma hétérologue chez l'adulte

NUVAXOVID chez les adultes âgés de 30 ans et plus - étude CoV-BOOST (décembre 2022 (6, 17)) : Un rappel hétérologue par le vaccin NVX-CoV2373 administré approximativement 10 à 12 semaines après une primovaccination par VAXZEVRIA ou COMIRNATY, a induit une réponse immunitaire robuste à J28 (en termes d'anticorps anti-protéine S, d'anticorps neutralisants et de réponse cellulaire T) contre la souche Originale (Wuhan) mais également contre le variant Delta, comparativement aux sujets d'un groupe contrôle, sans antécédent d'infection confirmée au SARS-CoV-2.

En comparaison avec l'effet *boost* induit avec un vaccin homologue, celui induit par le vaccin NUVAXOVID était supérieur après une primovaccination par ChAd/ChAd et inférieur après une primovaccination par BNT/BNT. Ces données sont à confirmer vis-à-vis du variant Omicron et de ses sous-variants (notamment BA.5).

La persistance de l'immunogénicité trois mois après la dose de rappel a été évaluée dans un essai multicentrique, randomisé, contrôlé, de phase II, portant sur sept vaccins COVID-19 utilisés comme dose de rappel (18). L'analyse a été réalisée chez 2 422 participants randomisés naïfs de SARS-CoV-2 pendant l'étude. L'âge médian était de 70 ans [30 – 94].

Globalement, une baisse significative des IgG anti-Spike, des anticorps neutralisants et des réponses cellulaires a été observée dans tous les bras de l'étude entre J28 et J84. Les IgG anti-Spike et les anticorps neutralisants (contre le virus vivant) étaient significativement plus faibles pour le vaccin NUVAXOVID à J28 et à J84 comparativement au vaccin COMIRNATY, mais cette décroissance entre J28 et J84 était plus lente pour le vaccin NUVAXOVID.

2.2.2. BA.5 : nouvelles données de l'étude 2019nCoV-311 partie 2

L'administration d'un **rappel hétérologue a été évaluée dans l'étude 2019nCoV-311 partie 2, chez des adultes âgés de 18 ans et plus**. Au total, 766 participants ont été randomisés pour recevoir :

- Soit le vaccin NUVAXOVID Original (NVX-CoV2373, n = 252) ;
- Soit le vaccin NUVAXOVID monovalent adapté au variant Omicron BA.5 (NVX-CoV2540, n = 255) ;
- Soit le vaccin NUVAXOVID bivalent comprenant la souche Originale et le variant Omicron BA.5 (NVX-CoV2540/NVX-CoV2373, n = 259).

La population d'analyse *per-protocol* (pp) pour l'évaluation de l'immunogénicité à J28 est constituée de tous les participants avec un résultat complet disponible lors de la visite. Pour NUVAXOVID BA.5, l'analyse en pp comprenait 693 participants, soit 90,5 % de ceux randomisés dont 235 dans le groupe NUVAXOVID BA.5, 227 dans le groupe NUVAXOVID Original et 231 dans le groupe NUVAXOVID bivalent (Original/BA.5).

L'évaluation de la réponse immunitaire après une dose de rappel avec NUVAXOVID BA.5 et NUVAXOVID Original à J28 a été effectuée en utilisant les critères exploratoires, à savoir :

- Moyennes géométriques des titres (MGT) d'anticorps neutralisants contre la souche BA.5 ;
- Taux de séroréponse (TSR) contre la souche BA.5 ;
- Ces deux mêmes critères ont été retenus pour la réponse immunitaire contre la souche Originale.

Le critère de jugement principal était composé de co-critères, initialement appliqué pour comparer la réponse immunitaire de NUVAXOVID bivalent à celle obtenue avec NUVAXOVID Original :

- La supériorité de NUVAXOVID bivalent (Original/BA.5) par rapport à NUVAXOVID Original (MGT vs Omicron BA.5) est considérée comme démontrée lorsque la borne inférieure de l'IC à 95 % du ratio des MGT en titres d'anticorps neutralisants (RMG) est > 1 ;
- La non-infériorité de NUVAXOVID bivalent (Original/BA.5) par rapport à NUVAXOVID Original (MGT vs Omicron BA.5) est considérée comme démontrée lorsque la borne inférieure de l'IC à 95 % de la différence des TSR est $> -5\%$;
- La non-infériorité de NUVAXOVID bivalent (Original/BA.5) par rapport à NUVAXOVID Original (MGT vs souche Originale) est considérée comme démontrée lorsque la borne inférieure de l'IC à 95 % du RMG est $> 0,67$.

Les critères de succès similaires ont été appliqués pour les analyses exploratoires, notamment la comparaison entre NUVAXOVID BA.5 et NUVAXOVID Original dirigés contre la souche Omicron BA.5.

Ainsi, les données présentées ci-dessous sont celles issues de l'analyse intermédiaire (*data cut-off* : mai 2023), rapportant les données d'immunogénicité à 28 jours (critères exploratoires), après une dose unique de rappel de vaccin NUVAXOVID. Le suivi maximum des participants est de 35 jours.

Les caractéristiques des participants à l'inclusion sont présentées dans le Tableau 1. Les résultats montrent que 83 % des participants inclus étaient âgés de 18 à 54 ans (âge médian de 43 ans dans le groupe NUVAXOVID BA.5 et de 44 ans dans le groupe NUVAXOVID Original). Le ratio hommes / femmes était de 45 / 55 %. Environ 57 % des participants avait reçu trois doses antérieures de vaccin à ARNm contre la COVID-19, et environ 42 % en avaient reçu quatre. Le délai médian entre le dernier vaccin à ARNm et le rappel avec le vaccin NUVAXOVID était d'environ 12 mois.

Tableau 1 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - caractéristiques des participants à l'inclusion

	NUVAXOVID BA.5	NUVAXOVID Original	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5)
Âge à l'inclusion			
N	236	227	231
Moyenne (écart-type), années	41,5 (12,8)	42,2 (13,4)	42,4 (12,5)
Médiane (min - max), années	43,0 (18 – 75)	44,0 (18 – 74)	43,0 (18 – 71)
Groupes d'âge, n (%)			
18 – 54 ans	198 (84)	188 (83)	190 (82)
≥ 55 ans	38 (16)	39 (17)	41 (18)
Sexe, n (%)			
Homme	130 (55)	128 (56)	123 (53)
Femme	106 (45)	99 (44)	108 (47)
Délai entre la dernière dose de vaccin COVID-19 et la première dose administrée dans le cadre de l'étude			
Moyenne (écart-type), jours	350,1 (115,0)	350,5 (118,1)	358,3 (105,6)
Médiane (min - max), jours	328 (103 – 679)	384 (87 – 626)	353 (103 – 537)
Ayant précédemment reçu un vaccin COVID-19	Oui	Oui	Oui
Nombre de doses de vaccin à ARNm précédemment reçues, n (%)			
3 doses	29 (54,7)	132 (58,1)	134 (58,0)
4 doses	107 (45,3)	90 (39,6)	94 (40,7)
5 doses	0	5 (2,2)	3 (1,3)
Statut PCR			
Négatif	236 (100)	227 (100)	231 (100)

Le Tableau 2 présente les résultats d'immunogénicité (analyse sur la population *pp*, titres d'anticorps neutralisants sériques contre le pseudovirus Omicron BA.5), mesurée par un test de neutralisation de pseudovirus. Les titres d'anticorps sont évalués avant la vaccination de rappel et 28 jours après.

Avant l'administration de la dose de rappel, les titres d'anticorps neutralisants dirigés contre Omicron BA.5 étaient comparables entre les trois groupes, avec des MGT s'élevant respectivement à 346,0 (IC à 95 % [281,9 ; 424,9]) pour le groupe NUVAXOVID BA.5, à 326,6 (IC à 95 % [260,0 ; 410,4]) pour le groupe NUVAXOVID Original et à 293,3 (IC à 95 % [237,3 ; 362,6]) pour le groupe NUVAXOVID bivalent.

Vingt-huit jours après la vaccination, une augmentation des titres d'anticorps neutralisants a été observée dans les trois groupes mais avec des amplitudes différentes, avec une augmentation de MGT d'un facteur 4,4 dans le groupe NUVAXOVID BA.5, d'un facteur 3,6 pour le groupe NUVAXOVID bivalent et d'un facteur 1,8 pour le groupe NUVAXOVID Original. Le TSR était de 45,5 %, de 39,8 % et 12,3 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID bivalent et NUVAXOVID Original, respectivement.

Tableau 2 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - résumé des titres d'anticorps neutralisants sériques contre le pseudovirus Omicron BA.5 après une dose de vaccin NUVAXOVID chez des adultes âgés de 18 ans et plus - Population *per-protocol*

Paramètres	NUVAXOVID BA.5 N = 235	NUVAXOVID Original N = 227	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) N = 231
Baseline			
Titres d'anticorps neutralisants (CI50*)	-	-	-
n1	235	227	231
Médiane	391,0	392,0	348,0
Minimum - Maximum	18 – 17 214	18 – 33 971	18 – 35 387
MGT	346,0	326,6	293,3
IC à 95 %	[281,9 ; 424,9]	[260,0 ; 410,4]	[237,3 ; 362,6]
J 28			
Titres d'anticorps neutralisants (CI50)	-	-	-
n2	235	227	231
Médiane	1 596,0	675,0	1 263,0
Minimum - maximum	18 – 57 888	18 – 38 744	18 – 165 841
MGT	1 507,3	582,0	1 068,1
IC à 95 %	[1 259,0 ; 1 804,5]	[476,3 ; 711,1]	[886,3 ; 1 287,2]
MGT ajusté	1 279,0	515,0	1 017,0
IC à 95 %	[1 119,7 ; 1 461,1]	[450,4 ; 589,0]	[891,0 ; 1 162,6]
Taux de séroréponse (baseline)			
n3	107	28	92
Pourcentage (%)	45,5	12,3	39,8
IC à 95 %	[39,0 ; 52,1]	[8,4 ; 17,3]	[33,5 ; 46,5]

*CI 50 = Concentration minimale inhibitrice

N = Nombre de participants inclus dans l'analyse de l'immunogénicité (analyse en *per-protocol*)

IC = Intervalle de Confiance

n1 = Nombre de participants disposant des données complètes (*baseline*).

n2 = Nombre de sujets disposant de données complètes (*baseline* + J28).

n3 = Nombre de participants ayant une réponse sérologique (séroconversion).

En ce qui concerne la comparaison des titres d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Omicron BA.5 obtenus après la vaccination initiale, le RMG des titres d'anticorps neutralisants et la différence estimée des TSR entre NUVAXOVID BA.5 et NUVAXOVID Original, les résultats sont rapportés dans le Tableau 3.

Ainsi, le RMG en titres d'anticorps neutralisants de NUVAXOVID BA.5 comparé à NUVAXOVID Original, dirigés contre Omicron BA.5, est de 2,5 (IC à 95 % [2,10 ; 2,94]). La borne inférieure de l'IC à 95 % du ratio est supérieure à 1, la supériorité de NUVAXOVID BA.5 par rapport à NUVAXOVID Original est donc démontrée, sur la base des MGT, pour le variant Omicron BA.5.

La différence estimée des TSR entre NUVAXOVID BA.5 et NUVAXOVID Original, contre Omicron BA.5, est de 33,2 % (IC à 95 % [25,4 ; 40,7]). La borne inférieure de l'IC à 95 % autour de cette différence est supérieure à -5 %, ce qui suggère la non-infériorité de NUVAXOVID BA.5 en termes de TSR.

Tableau 3 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - comparaison des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA.5

Comparaison entre groupes	NUVAXOVID BA.5 vs Original	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) vs Original	NUVAXOVID BA.5 vs Bivalent (Original/BA.5)
RMG*	2,5	2,0	1,3
IC à 95 %	[2,10 ; 2,94]	[1,69 ; 2,33]	[1,06 ; 1,50]
Différence des TSR** (%)	33,2 %	27,5 %	5,7 %
IC à 95 %	[25,4 ; 40,7]	[19,8 ; 35,0]	[-3,3 ; 14,6]

* Ratio des moyennes géométriques en titres d'anticorps neutralisants

** Taux de séroréponse

IC = Intervalle de Confiance

Concernant la réponse contre la souche Originale (Tableau 4), le RMG en titres d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Originale, de NUVAXOVID BA.5 comparé à NUVAXOVID Original, est de 0,9 (IC à 95 % [0,78 ; 1,08]). La limite inférieure de l'IC étant supérieure à 0,67, le critère de non-infériorité est atteint. De même pour la différence estimée des TSR entre NUVAXOVID BA.5 et NUVAXOVID Original, contre la souche Originale, qui est de -0,4 (IC à 95 % [-8,1 ; 7,2]), ce qui satisfait également au critère de non-infériorité (limite inférieure > -10 %).

Tableau 4 : Étude 2019nCoV-311 partie 2 - comparaison des titres d'anticorps neutralisants contre la souche Originale

Comparaison entre groupes	NUVAXOVID BA.5 vs Original	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) vs Original	NUVAXOVID BA.5 vs Bivalent (Original/BA.5)
RMG*	0,9	1,0	0,9
IC à 95 %	[0,78 ; 1,08]	[0,84 ; 1,20]	[1,06 ; 1,50]
Différence des TSR** (%)	-0,4 %	0,6 %	-1,0 %
IC à 95 %	[-8,1 ; 7,2]	[-7,2 ; 8,3]	[-3,3 ; 14,6]

*Ratio des moyennes géométriques en titres d'anticorps neutralisants

** Séroréponse

IC = Intervalle de Confiance

En résumé, l'immunogénicité a été évaluée selon plusieurs critères de jugement, définis par les RMG en titres d'anticorps neutralisants et par les différences des TSR contre le variant BA.5 et la souche Originale en comparaison avec des personnes ayant reçu une dose de rappel avec NUVAXOVID Original.

Dans cette étude, NUVAXOVID BA.5 administré en rappel hétérologue chez des adultes âgés de 18 ans et plus, a induit une réponse immunitaire robuste à J28, contre la souche Omicron BA.5

mais également contre la souche Originale, comparativement aux sujets ayant reçu NUVAXOVID Original. En effet, NUVAXOVID BA.5 a démontré par rapport à NUVAXOVID Original :

- Une supériorité en termes de RMG contre Omicron BA.5 : 1,56 (IC à 95 % [1,17 ; 2,08]) et une non-infériorité en termes de différence de TSR ;
- Une non-infériorité contre la souche Originale en termes de RMG et de TSR.

2.2.3. XBB.1.5 : nouvelles données des études 2019nCoV-313 et 2019nCoV-314

Deux publications récentes ont évalué l'immunogénicité du vaccin NUVAXOVID adapté au variant Omicron XBB.1.5 (NVX-CoV2601) et utilisé comme dose de rappel hétérologue chez des adultes (≥ 18 ans) et des adolescents (12 à moins de 18 ans) ayant précédemment été vaccinés par des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

Étude 2019nCoV-313 partie 1 : L'immunogénicité d'une dose de rappel hétérologue de NUVAXOVID XBB.1.5 ciblant le sous-variant Omicron XBB.1.5 a été évaluée dans cette étude **chez des adultes âgés de 18 ans et plus**, ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (19).

La première partie de cette étude incluant des adultes ayant reçu au moins trois doses de vaccins à ARNm auparavant, visait à évaluer la sécurité et l'immunogénicité de NUVAXOVID XBB.1.5. En particulier, pour l'immunogénicité, elle visait à démontrer :

- La supériorité de la réponse en anticorps neutralisants induite par NUVAXOVID XBB.1.5 contre Omicron XBB.1.5, comparativement à celle induite par NUVAXOVID Original (NVX-CoV2373, utilisé comme groupe de contrôle historique issu de l'étude 2019nCoV-311 partie 2, menée en Australie) ;
- La non-infériorité du TSR contre Omicron XBB.1.5.

Les deux co-critères de jugement principaux pour l'analyse intermédiaire, évalués 28 jours après l'administration de la dose de rappel, sont donc la MGT d'anticorps neutralisants (supériorité démontrée si la limite inférieure de l'IC du RMG en titres d'anticorps neutralisants est > 1) et le TSR (non-infériorité démontrée si la limite inférieure de la différence estimée des TSR entre NUVAXOVID XBB1.5 et NUVAXOVID Original est supérieure à 10 %).

La population d'analyse de l'immunogénicité correspond à la population *pp*, comprenant, après exclusion, 305 participants ayant reçu une dose de rappel de NUVAXOVID XBB.1.5, et 227 participants dans le groupe NUVAXOVID Original. Les deux groupes présentent des caractéristiques démographiques qui ne sont pas totalement superposables. Les participants du groupe NUVAXOVID XBB.1.5 sont en moyenne plus âgés, avec un âge moyen de 52,1 ans contre 42,2 ans pour le groupe NUVAXOVID Original. La majorité des participants dans les deux groupes étaient des femmes, 62 % dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et de 56 % dans le groupe NUVAXOVID Original. Le temps médian écoulé depuis la dernière vaccination contre la COVID-19 était d'environ 14 mois dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et de 12 mois dans le groupe NUVAXOVID Original.

L'analyse de l'immunogénicité à 28 jours après la dose de rappel a objectivé les résultats suivants :

- **Réponse en anticorps neutralisants (MGT) :**
 - NUVAXOVID XBB.1.5 a induit une augmentation significative des titres en anticorps neutralisants dirigés contre Omicron XBB.1.5. La MGT ajustée est passée de 120,8 à l'inclusion à 905,9 (IC à 95 % [807,1 ; 1 016,8]) 28 jours après l'administration de la dose de rappel, soit quasiment une augmentation d'un facteur 8 ;
 - En comparaison, pour le groupe NUVAXOVID Original, la MGT est passé de 100,0 à 156,6 (IC à 95 % [137,0 ; 179,0]), soit une augmentation d'un facteur 1,5 ;

- Le RMG en anticorps neutralisants entre le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et le groupe NUVAXOVID Original, contre Omicron XBB.1.5 à J28, est de 5,8 (IC à 95 % [4,9 ; 6,9]). **La limite inférieure de l'IC à 95 % du ratio est supérieure à 1, la supériorité de NUVAXOVID XBB.1.5 par rapport à NUVAXOVID Original est donc démontrée.**
- **Taux de séroréponse (TSR) :**
 - Le TSR (défini comme la proportion de participants ayant multiplié par au moins 4 le titre d'anticorps par rapport à la baseline) est de 64 % (196 / 305 participants) pour le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 contre seulement 7 % (16 / 227 participants) pour le groupe NUVAXOVID Original ;
 - La différence des TSR est de 57 % (IC à 95 % [51 ; 63]). La limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence des TSR est supérieure à -10 %, le critère de non-infériorité en termes de séroréponse est donc établie.

Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec prudence, étant donné le design de l'étude (à bras unique, ouvert) même si cela impacte, *a priori*, surtout les critères de tolérance. Par ailleurs, outre les différences géographiques entre les deux groupes de population (recrutement exclusivement aux États-Unis ou en Australie dans chaque groupe), il y a également une différence en termes de temporalité pouvant entraîner une exposition différentielle aux variants, le groupe d'intervention (NUVAXOVID XBB.1.5) ayant été sélectionné environ 6 mois après le groupe contrôle (NUVAXOVID Original). À noter que pour essayer de réduire ce biais, les auteurs ont utilisé les MGT ajustées.

Étude 2019nCoV-314 : L'objectif principal de cette étude, est d'évaluer la sécurité et l'immunogénicité des vaccins à protéine recombinante, monovalent (NVX-CoV2601 – XBB.1.5) et bivalent (Original/XBB.1.5), ciblant particulièrement le sous-variant Omicron XBB.1.5 mais également la souche Originale, utilisés en dose de rappel. La population de l'étude était constituée d'adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans, ayant reçu au préalable au moins deux doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 (20).

L'étude comparait deux groupes, un groupe recevant NUVAXOVID XBB.1.5 et un groupe recevant NUVAXOVID bivalent (Original/XBB.1.5). L'événement d'intérêt principal était l'immunogénicité avec, comme critère de jugement principal, la réponse en anticorps neutralisants dirigés contre XBB.1.5, évaluée par la MGT 28 jours après la vaccination.

L'analyse d'immunogénicité a été conduite sur la population *pp*, qui incluait 178 participants dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et 194 dans le groupe NUVAXOVID bivalent. Les caractéristiques démographiques à l'inclusion ont été globalement similaires entre les deux groupes. L'âge médian était de 15 ans dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et de 14,5 ans dans le groupe NUVAXOVID bivalent. Un peu plus de la moitié des participants étaient des femmes. Environ 45 % des participants avaient reçu deux doses antérieures de vaccin à ARNm contre la COVID-19, et environ 38 % en avaient reçu trois.

Les résultats de l'analyse d'immunogénicité à 28 jours après la dose de rappel ont montré que les deux vaccins ont induit une augmentation robuste des titres d'anticorps neutralisants contre XBB.1.5. Le rappel avec NUVAXOVID XBB.1.5 a entraîné une multiplication des titres d'anticorps neutralisants d'un facteur 12,2 (GMFR, *Geometric Mean Fold Rise* ; IC à 95 % [9,5 ; 15,5]) et d'un facteur 8,4 (GMFR ; IC à 95 % [6,8 ; 10,3]) avec NUVAXOVID bivalent. De plus, la réponse immunitaire contre XBB.1.5 reste élevée 180 jours après la vaccination. En effet, la MGT contre XBB.1.5 reste 6 fois (IC à 95 % [4,7 ; 7,8]) plus élevée par rapport à la valeur initiale (baseline) après la vaccination avec NUVAXOVID XBB.1.5, et 4,7 fois (IC à 95 % [3,7 ; 5,9]) plus élevée avec NUVAXOVID bivalent. Bien que l'étude ne soit pas conçue pour démontrer formellement la supériorité ou la non-infériorité entre les groupes, selon les auteurs, ces résultats suggèrent une réponse immunitaire plus forte avec NUVAXOVID XBB.1.5 par rapport à NUVAXOVID bivalent pour la neutralisation de XBB.1.5. Les deux vaccins ont également induit une réponse immunitaire contre la souche

Originale, avec une augmentation des titres comparable entre les deux groupes (GMFR de 2,7 pour NUVAXOVID XBB.1.5 et 2,3 pour NUVAXOVID bivalent).

Bien que les deux vaccins aient induit une réponse immunitaire contre XBB.1.5 et la souche Originale, NUVAXOVID XBB.1.5 a généré une réponse en anticorps neutralisants plus robuste contre XBB.1.5 que NUVAXOVID bivalent. Cette observation suggère qu'une formulation monovalente, ciblant spécifiquement le variant circulant, pourrait induire une réponse immunitaire plus forte qu'une approche bivalente, lorsqu'elle est utilisée en dose de rappel chez les adolescents. A noter cependant le délai de suivi qui reste limité.

2.3. Efficacité

2.3.1. Rappel des précédentes conclusions

NUVAXOVID chez les adultes âgés de 18 ans et plus (janvier 2022 (3) et décembre 2022 (6)) : L'efficacité du vaccin NUVAXOVID 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 (2019nCoV-301) est estimée à 89,7 % (IC à 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 à 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 NUVAXOVID sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 dans un essai de phase IIa/b (2019nCoV-501) conduit en Afrique du Sud (Efficacité Vaccinale (EV) = 48,6 % (IC à 95 % [28,4 ; 63,1])), 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 NUVAXOVID sur les formes sévères de la COVID-19 constatée dans les trois essais (301, 302 et 501) 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.

Le vaccin NUVAXOVID est efficace contre les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2, en particulier contre les formes sévères, mais reste toutefois à être confirmé sur le long terme, sur la transmission et sur les sous-variants d'Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais susmentionnés).

NUVAXOVID chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (décembre 2022 (7)) : Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin NUVAXOVID chez les 12 – 17 ans sont issues d'un essai de phase III aux États-Unis et au Mexique (2019nCoV-301). Bien que le nombre de cas symptomatiques de COVID-19 confirmée par PCR soit faible, 6/1 205 adolescents ayant reçu NUVAXOVID, contre 14/594 ayant reçu un placebo, l'efficacité sur les formes symptomatiques de COVID-19 a été estimée à 79,5 % (IC à 95 % [46,8 ; 92,1]) dans l'analyse principale sur 2 232 participants durant une période où le variant Delta était prédominant.

NUVAXOVID pour les populations particulières : Il n'y a pas de données d'efficacité du vaccin NUVAXOVID chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes ; 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 circulaient alors en France.

2.3.2. Efficacité en vie réelle

Les données en vie réelle concernant l'efficacité du vaccin NUVAXOVID (monovalent adapté) et ciblant particulièrement les différents variants d'Omicron : BA.5, XBB.1.5 ou JN.1, que ce soit vis-à-vis des cas confirmés de COVID-19, les formes sévères ou les hospitalisations associées à la COVID-19, restent à ce jour encore limitées.

En 2024, Link-Gelles *et al.* (21) ont évalué l'efficacité des vaccins COVID-19 monovalent adaptés XBB.1.5 (SPIKEVAX, COMINARTY et NUVAXOVID) vis-à-vis des infections symptomatiques à SARS-CoV-2, à partir des données du programme *Increasing Community Access to Testing* (ICATT) des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pour la période allant du 21 septembre 2023 au 14 janvier 2024, période pendant laquelle les variants XBB.1.5 et JN.1 co-circulaient. Cette étude faisait notamment suite à l'AMM du vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 et a inclus des adultes âgés de 18 ans et plus (N = 9 222) ayant signalé au moins un symptôme de COVID-19 et ayant effectué un test d'amplification des acides nucléiques (TAAN) et une PCR dans les pharmacies participantes. Parmi les participants, 1 125 ont reçu une dose de rappel avec les nouveaux vaccins adaptés (SPIKEVAX : n = 472, COMINARTY : n = 604 et NUVAXOVID : n = 49).

L'EV contre les formes symptomatiques a été calculée en comparant le rapport de cotes (*odd ratio*) d'avoir reçu ou non le vaccin parmi les cas et les témoins. L'EV globale (des vaccins adaptés) parmi les adultes âgés de 18 ans et plus était estimée à 54 % (IC à 95 % [46 ; 60]) avec une médiane de 52 jours de suivi après la vaccination. Cette EV variait selon différents paramètres. Elle était estimée à 57 % (IC à 95 % [48 ; 65]) chez les participants âgés de 18 à 49 ans contre 46 % (IC à 95 % [31 ; 58]) chez ceux âgés de 50 ans et plus. L'EV variait également avec le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin reçue, avec une EV de 58 % (IC à 95 % [48 ; 65]) entre 7 à 59 jours après la vaccination contre 49 % (IC à 95 % [36 ; 58]) entre 60 à 119 jours après la vaccination.

Toutefois dans cette étude, l'EV spécifique à chaque vaccin n'a pas été estimée, limitant notamment l'extrapolation des résultats au vaccin NUVAXOVID, utilisé par uniquement 4 % des participants.

2.4. Tolérance

2.4.1. Rappel des précédentes conclusions sur la tolérance du vaccin NUVAXOVID utilisé en dose de rappel selon un schéma hétérologue chez l'adulte

NUVAXOVID chez les adultes âgés de 30 ans et plus - étude CoV-BOOST (décembre 2022 (6)) : Les données de tolérance relatives à une dose de rappel hétérologue chez l'adulte de 30 ans et plus montrent une bonne tolérance dans son ensemble.

Les profils de réactogénicité des événements indésirables (EI) locaux et systémiques sollicités dans les 7 jours suivant la vaccination de rappel étaient généralement similaires pour tous les vaccins contre la COVID-19 utilisés, bien que les sujets ayant été vaccinés avec la dose complète de NUVAXOVID semblaient avoir un profil plus favorable. Les EI locaux sollicités et systémiques les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection, la fatigue et les maux de tête, respectivement. La réactogénicité était plus élevée chez les participants âgés de 30 à 69 ans comparés à ceux âgés de 70 ans et plus.

Aucune donnée de tolérance relative à une dose de rappel hétérologue chez des adolescents âgés de 12 à 17 ans, et chez les adultes âgés de 18 à 29 ans, n'avait été évaluée (indisponible au moment de l'évaluation) (3, 7). Seules des données de tolérance en primovaccination avec NUVAXOVID étaient disponibles pour ces catégories de population (études 2019nCoV-101, 301, 302, 501).

L'administration du vaccin NUVAXOVID en primovaccination, soit deux doses à 21 jours d'intervalle, présente un bon profil de tolérance chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans. Les EI les plus courants sont pour la plupart similaires à ceux rapportés chez des personnes âgées de 18 ans et plus : sensibilité, douleur,

rougeur et gonflement au site d'injection, céphalées, douleurs musculaires, fatigue, sensation de malaise, nausées ou vomissements et fièvre. Ces EI sont généralement légers ou modérés et s'améliorent quelques jours après la vaccination. Les EI jugés en lien avec la vaccination, les EI graves et les EI ayant conduit à une interruption de la vaccination étaient rares et rapportés de façon similaire entre les groupes vaccinés *versus* placebo.

2.4.2. BA.5 : nouvelles données de l'étude 2019nCoV-311 partie 2

La population de tolérance de l'étude 2019nCoV-311 partie 2 de phase III randomisée, en double-aveugle correspond aux sujets âgés de 18 ans et plus, enrôlés dans 35 sites en Australie, ayant reçu une dose de NUVAXOVID jusqu'à la date d'extraction des données, le 22 juin 2023 (2, 20).

Parmi les 766 participants randomisés, 764 ont reçu une dose de NUVAXOVID (254 ont reçu NUVAXOVID BA.5, 251 NUVAXOVID Original, et 259 NUVAXOVID bivalent (Original/BA.5)), et tous ont été inclus dans l'analyse. La durée médiane de suivi post rappel lors de l'analyse intermédiaire était de 48 jours. La médiane d'âge était de 43 ans [18 – 83] et une majorité de femmes pour les trois groupes : 55,5 %, 55,8 % et 53,7 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent respectivement.

L'évaluation de la tolérance comprenait la surveillance et l'enregistrement des EI sollicitées (locaux et systémiques) 7 jours après la vaccination, les EI non sollicitées 28 jours après la vaccination, ainsi que les EI ayant nécessité un suivi médical (EISM), les EI d'intérêt particulier (EIIP) et les EI graves (EIG).

Le profil de sécurité global pour les doses de rappel de NUVAXOVID BA.5 était similaire à celui observé après la dose de rappel de NUVAXOVID Original. Les EI 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 EI n'a été identifié pour les doses de rappel de NUVAXOVID 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.

2.4.2.1. EI sollicitées survenant dans les 7 jours

Les EI sollicitées locaux ont été rapportés dans des proportions comparables dans les trois groupes : 60,7 %, 66,9 %, et 65,3 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent respectivement. Des EI sollicitées locaux de grade 3 ont été signalés chez 1,6 % des personnes ayant reçu NUVAXOVID BA.5, contre 0,8 % des personnes ayant reçu NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent (Tableau 5). Aucun EI sollicité local de grade 4 n'a été rapporté.

La douleur et la sensibilité ont été les EI les plus fréquents (incidence > 30 % dans les trois groupes de vaccins) au point d'injection locale, la rougeur et l'enflure ayant été signalées par moins de 4 % des participants. La durée médiane des EI au point d'injection local sollicités était comprise entre 1,5 et 2,5 jours dans les trois groupes de vaccins.

Les EI sollicitées systémiques ont été rapportés dans des proportions comparables dans les trois groupes : 56,3 %, 55,4 %, et 59,8 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent respectivement. Les EI sollicitées systémiques de grade 3 ont été signalés chez 2,0 % des personnes du groupe NUVAXOVID BA.5, contre 4,0 % du groupe NUVAXOVID Original et 3,9 % du groupe NUVAXOVID bivalent. Aucun EI sollicité systémique de grade 4 n'a été rapporté.

La fatigue/malaise, les céphalées et les douleurs musculaires ont été les EI systémiques les plus fréquents (incidence > 20 % dans les trois groupes de vaccins) sollicités. La durée médiane était comprise entre 1 et 2 jours pour tous les événements, à l'exception de la fièvre dans le groupe NUVAXOVID Original, dont la durée médiane était de 3,5 jours. Peu de participants ont présenté des EI systémiques sollicités persistant au-delà de 7 jours après la vaccination de rappel.

Tableau 5 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EI locaux au site d'injection et systémiques liés au traitement, par gravité, 7 jours après la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez les participants ayant précédemment reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (*Safety Analysis Set*)

	NUVAXOVID BA.5 N = 252 n (%)	NUVAXOVID Original N = 251 n (%)	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) N = 259 n (%)
Tout événement indésirable sollicité local			
Tout grade confondu	153 (60,7 %)	168 (66,9 %)	169 (65,3 %)
Grade 3	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	2 (0,8 %)
Grade 4	0	0	0
Tout événement indésirable sollicité systémique			
Tout grade confondu	142 (56,3 %)	139 (55,4 %)	155 (59,8 %)
Grade 3	5 (2,0 %)	10 (4,0 %)	10 (3,9 %)
Grade 4	0	0	0

2.4.2.2. EI non sollicités survenant dans les 28 jours

Des EI non sollicités ont été rapportés chez 21,3 % des personnes du groupe NUVAXOVID BA.5, 25,5 % des personnes du groupe NUVAXOVID Original et 22,4 % du groupe NUVAXOVID bivalent (Tableau 6).

Les EI non sollicités sont présentés en utilisant la Classe de Système d'Organe (SOC) et le Terme Préféré (PT) médical selon la base MedDRA dans le Tableau 6. L'EI non sollicité le plus fréquemment rapporté appartenait au SOC « infections et infestation » (7,9 – 12,0 % des participants dans les trois groupes) et l'infection des voies respiratoires supérieures était l'EI le plus souvent signalé avec respectivement 3,1 % des personnes du groupe NUVAXOVID BA.5, 4,5 % dans le groupe NUVAXOVID Original et 5,4 % dans le groupe NUVAXOVID bivalent. Globalement, la fréquence des EI non sollicités était équilibrée entre les trois groupes.

La plupart des EI non sollicités jusqu'à J28 post-vaccination de rappel étaient de gravité légère ou modérée, des EI graves non sollicités ayant été rapportés chez 1 (0,4 %) participant du groupe NUVAXOVID Original (réaction immunitaire) et chez 3 (1,2 %) participants du groupe NUVAXOVID bivalent (lésions des membres, douleurs pelviennes et diarrhée).

Les EI non sollicités non liés au traitement ayant été rapportés chez 1,2 %, 2,0 % et 3,1 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent respectivement. Le seul EI non sollicité lié au traitement rapporté chez plus d'un participant (2 [0,8 %] participants dans le groupe NUVAXOVID Original et 3 [1,2 %] participants dans le groupe NUVAXOVID bivalent) était une lymphadénopathie.

Aucun participant n'a rapporté d'EI ayant conduit à l'arrêt de l'étude ou d'EI de myocardite/péricardite.

Tableau 6 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EI non sollicités apparus au cours des 28 jours suivant la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez ≥ 1 % des participants de n'importe quel groupe ayant déjà reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (*Safety Analysis Set*)

MedDRA	NUVAXOVID BA.5 N = 254 n (%)	NUVAXOVID Original N = 251 n (%)	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) N = 259 n (%)
EI toute gravité confondue	54 (21,3 %)	64 (25,5 %)	58 (22,4 %)
Infections et infestations	20 (7,9 %)	26 (10,4 %)	31 (12,0 %)

Infection des voies respiratoires supérieures	8 (3,1 %)	11 (4,4 %)	14 (5,4 %)
COVID-19	4 (1,6 %)	6 (2,4 %)	6 (2,3 %)
Gastroentérites	3 (1,2 %)	0	2 (0,8 %)
Nasopharyngés	0	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Affections du système nerveux	6 (2,4 %)	10 (4,0 %)	5 (1,9 %)
Céphalée	5 (2,0 %)	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	8 (3,1 %)	7 (2,8 %)	4 (1,5 %)
Toux	4 (1,6 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Douleur oropharyngée	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)	1 (0,4 %)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	5 (2,0 %)	5 (2,0 %)	4 (1,5 %)
Troubles généraux et conditions du site de l'administration	9 (3,5 %)	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Maladie grippale	4 (1,6 %)	2 (0,8 %)	1 (0,4 %)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif	4 (1,6 %)	6 (2,4 %)	3 (1,2 %)
Troubles gastro-intestinaux	4 (1,6 %)	3 (1,2 %)	4 (1,5 %)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Affections gastro-intestinales	4 (1,6 %)	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)
Troubles du système sanguin et lymphatique	0	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Lymphadénopathie	0	2 (0,8 %)	3 (1,2 %)
Procédures chirurgicales et médicales	0	3 (1,2 %)	0

2.4.2.3. El ayant nécessité un suivi médical (EISM)

Des EISM ont été signalés par 9,1 %, 11,6 % et 8,1 % des participants des groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent, respectivement. Les EISM ont été le plus souvent rapportés dans le SOC des infections et des infestations (incidence > 2 % dans les trois groupes) et l'infection des voies respiratoires supérieures a été la plus fréquemment rapportée, par 1,2 %, 0,8 % et 0,4 % des participants des groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent, respectivement.

2.4.2.4. El d'intérêt particulier (EIIP)

Trois participants ont présenté des EIIP. Un participant du groupe NUVAXOVID BA.5 a présenté un infarctus aigu du myocarde, classé à la fois comme un EIG et un EIIP, car il s'agissait d'une complication à la COVID-19.

Les autres cas d'EIIP incluaient les paralysies des nerfs crâniens, qui ont été classées comme des manifestations cliniques potentielles.

2.4.2.5. El graves (EIG)

Les EIG étaient notamment définis comme un événement entraînant le décès, une hospitalisation, une prolongation de l'hospitalisation, une incapacité ou un handicap persistant, une anomalie congénitale ou une malformation.

Deux participants ont signalé un EIG dans les 28 jours suivant la vaccination de rappel initiale, soit 1 (0,4 %) participant ayant subi une blessure à un membre dans le groupe NUVAXOVID BA.5 et 1 (0,4 %) participant

ayant subi un infarctus aigu du myocarde dans le groupe NUVAXOVID Original. Aucun de ces événements n'a été considéré comme lié au vaccin de l'essai.

Six EIG ont été signalés par 1,6 % des participants dans le groupe NUVAXOVID BA.5, 0,4 % des participants dans le groupe NUVAXOVID Original et 0,4 % des participants dans le groupe NUVAXOVID bivalent (Tableau 7). Deux participants ont rapporté des conditions médicales potentielles à médiation immunitaire, souffrant depuis longtemps de diabète de type I (DTI), un facteur de risque pour le développement de complications microvasculaires. Un participant (0,4 %) du groupe NUVAXOVID BA.5 a présenté une paralysie du 4^{ème} nerf ayant conduit à l'arrêt de l'étude, et un participant (0,4 %) du groupe NUVAXOVID bivalent a présenté une paralysie du 6^{ème} nerf crânien, considérés comme non lié au vaccin, et liés au DTI sous-jacent.

Les fréquences des EIG apparus sous traitement jusqu'à 28 jours après la vaccination de rappel initiale étaient faibles et similaires entre les trois groupes de vaccins (9,1 %, 11,6 % et 8,1 % dans les groupes NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original et NUVAXOVID bivalent, respectivement).

Tableau 7 : Étude 2019nCoV-311 - Partie 2 : synthèse des EIG survenus après la vaccination de rappel initiale avec NUVAXOVID BA.5, NUVAXOVID Original ou NUVAXOVID bivalent chez les participants ayant déjà reçu ≥ 3 vaccinations avec les vaccins à ARNm COVID-19 (Safety Analysis Set)

MedDRA	NUVAXOVID BA.5 N = 254 n (%)	NUVAXOVID Original N = 251 n (%)	NUVAXOVID Bivalent (Original/BA.5) N = 259 n (%)
Tout EIG confondu	4 (1,6 %)	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Syndrome coronarien aigu	1 (0,4 %)	0	0
Infarctus aigu du myocarde	1 (0,4 %)	0	0
Lésion d'un membre	0	0	1 (0,4 %)
Overdose	0	1 (0,4 %)	0
Douleur thoracique non cardiaque	1 (0,4 %)	0	0
Paralysie du 4 ^{ème} nerf	1 (0,4 %)	0	0

2.4.2.6. El ayant conduit au retrait du participant de l'étude

Un participant du groupe NUVAXOVID bivalent a rapporté un EI ayant conduit à son retrait de l'étude. Ce participant a présenté une paralysie du 6^{ème} nerf crânien, considérée comme non liée au vaccin, et liée au DTI sous-jacent.

2.4.2.7. Décès

Au moment de cette analyse intermédiaire, aucun décès n'a été rapporté parmi les participants à l'étude.

Le profil de tolérance de NUVAXOVID est acceptable et comparable entre les versions du vaccin adapté aux variants étudiés.

2.4.3. XBB.1.5 : nouvelles données des études 2019nCoV-313 & 2019nCoV-314

Étude 2019nCoV-313 chez des adultes âgés de 18 ans ou plus (19) : La population de tolérance de l'étude 2019nCoV-313 de phase II/III partie 1 à un seul bras correspond aux sujets âgés de 18 ans ou plus ayant été précédemment vaccinés avec trois doses ou plus de mRNA-1273 (MODERNA) ou BNT162b2 (PFIZER--BIONTECH) et enrôlés dans 30 centres aux Etats-Unis (groupes de recherche et universités) situés dans 20 Etats.

Entre le 7 – 8 septembre 2023, 380 sujets ont été sélectionnés, dont 332 ont été recrutés et ont reçu NUVAXOVID. Lors du verrouillage de la base de données de l'analyse intermédiaire à 28 jours (17 janvier 2023), les ensembles d'analyse *pp* comprenaient 309 (93 %) des 332 personnes ayant reçu NUVAXOVID XBB.1.5 et 227 (90 %) des 252 personnes ayant reçu NUVAXOVID Original. L'âge moyen était de 52,1 ans ($\pm$ 16,1) pour le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et 42,2 ans ($\pm$ 13,4) pour le groupe NUVAXOVID Original, avec une majorité de femmes pour les deux groupes : 62 % et 56 % respectivement.

Dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 des EI locaux sollicités liés au traitement ont été rapportés dans les 7 jours, chez 189 (56,9 %) des 332 participants (dont un [$<$ 1 %] de grade 3 ou pire ; sensibilité) et des EI systémiques sollicités liés au traitement ont été rapportés chez 158 (47,6 %) participants (dont quatre (1 %) participants avec un ou plusieurs EI de grade 3 ; malaise (n = 3), céphalées (n = 2), fatigue (n = 1), et douleur musculaire (n = 1)). Des fréquences plus élevées d'EI locaux au site d'injection et systémiques ont été signalées chez les participants âgés de 18 à 54 ans (64,2 % et 51,7 % respectivement). Les EI les plus fréquents liés au traitement étaient la sensibilité (171 (52 %)) et la douleur (98 (30 %)) au site d'injection, la fatigue (97 (29 %)) et la douleur musculaire (97 (29 %)).

Jusqu'au jour 28, des EI non sollicités considérés comme liés à la vaccination de l'étude dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 sont survenus chez 5 (2 %) participants (un pour chacun des événements suivants : asthme, douleur axillaire, diarrhée, hypertension ayant fait l'objet d'un suivi médical, et pré-syncope).

Aucun EIG, EIIP, décès dû au produit de l'étude n'est survenu, et aucune interruption de l'étude due à des EI apparus sous traitement ne s'est produite.

Ces données confortent le profil de tolérance acceptable de NUVAXOVID lorsqu'il est utilisé comme dose de rappel hétérologue chez des adultes âgés de 18 ans et plus, ayant déjà reçu des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

Étude 2019nCoV-314 chez des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans (22) : La population de tolérance de l'étude 2019nCoV-314 de phase III, randomisée, en double aveugle, correspond aux sujets âgés de 12 à moins de 18 ans ayant été précédemment vaccinés avec deux doses ou plus d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 approuvé/autorisé, dans un rapport 1 :1 pour recevoir NUVAXOVID XBB.1.5 ou NUVAXOVID bivalent (Original/XBB.1.5), enrôlés dans 20 centres aux Etats Unis.

Entre le 7 et le 26 septembre 2023, 433 sujets ont été sélectionnés, dont 401 (93 %) ont été randomisés. Parmi les 401 participants randomisés, 190 (47 %) ont reçu NUVAXOVID XBB.1.5 et 211 (53 %) NUVAXOVID bivalent. Les ensembles d'analyse de sécurité comprenaient tous les sujets randomisés dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et 210/211 ($<$ 100 %) sujets dans le groupe NUVAXOVID bivalent (un vaccin n'a pas été administré). Lors du verrouillage de la base de données à 28 jours (17 mai 2024), les ensembles d'analyse *pp* comprenaient 178/190 (94 %) et 194/211 (92 %) participants dans les groupes NUVAXOVID XBB.1.5 et NUVAXOVID bivalent respectivement. L'âge médian était de 15,0 ans [13,0 ; 16,0] pour le groupe NUVAXOVID XBB.1.5, et 14,5 ans [13,0 ; 16,0] pour le groupe NUVAXOVID bivalent, avec une majorité de femmes dans les deux groupes : 53,4 % et 51,0 % respectivement.

Des EI sollicités liés au traitement ont été rapportés dans les 7 jours, chez 153/190 (81 %) et 166/210 (79 %) des sujets des groupes NUVAXOVID XBB.1.5 et NUVAXOVID bivalent respectivement, dont la majorité était de grade 1/2 (grade 3 : 3 (2 %) et 5 (2 %)), aucun de grade $>$ 3) et dont la durée médiane était de 2 jours.

Des EI locaux sollicités sont survenus chez 136/190 (72 %) des sujets ayant reçu NUVAXOVID XBB.1.5 et chez 140/210 (67 %) des sujets ayant reçu NUVAXOVID bivalent. Des EI de grade 3 sont survenus chez $\leq$ 1 % des sujets dans chaque groupe. La sensibilité et la douleur étaient les EI locaux sollicités les plus courants ($>$ 5 % dans les deux groupes), 112/190 (59 %) et 99/190 (52 %) des participants du groupe NUVAXOVID XBB.1.5, et chez 116/210 (55 %) et 96/210 (46 %) des sujets du groupe NUVAXOVID bivalent, respectivement. Parmi eux, 4/190 (2 %) dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 ont signalé au total six EI

locaux sollicités qui ont duré plus de 7 jours après la vaccination (sensibilité = 3 ; douleur = 2 ; gonflement = 1) et 1/210 (< 1 %) dans le groupe NUVAXOVID bivalent a signalé un EI local sollicité (sensibilité) qui a duré plus de 7 jours.

Des EI systémiques sollicités sont survenus chez 116/190 (61 %) et 120/210 (57 %) des sujets des groupes NUVAXOVID XBB.1.5 et NUVAXOVID bivalent (grade 3 : 2 (1 %) et 3 (1 %)), respectivement. Les EI systémiques les plus fréquents (survenant chez > 20 % des sujets dans l'un ou l'autre groupe) étaient les douleurs musculaires, les maux de tête et la fatigue. 4/190 (2 %) sujets du groupe NUVAXOVID XBB.1.5 ont signalé au total six EI systémiques sollicités qui ont duré plus de 7 jours après la vaccination (douleurs articulaires = 2 ; fatigue = 1 ; maux de tête = 1 ; malaise = 1 ; nausées/vomissements = 1) et par 3/210 (1 %) participants du groupe bivalent (fatigue = 3 ; maux de tête = 2 ; nausées/vomissements = 1).

Des EI non sollicités sont survenus chez 27/190 (14 %) sujets du groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et chez 25/210 (12 %) sujets du groupe NUVAXOVID bivalent. Presque tous les EI non sollicités ont été considérés comme non liés à la vaccination et de gravité légère/modérée, sauf 3/190 (2 %) et 3/210 (1 %) dans les groupes NUVAXOVID XBB.1.5 et NUVAXOVID bivalent, respectivement.

Des EIG ont été observés chez trois sujets du groupe NUVAXOVID XBB.1.5 (troubles psychiatriques, n = 2 ; infection/infestation, n = 1) et un sujet du groupe NUVAXOVID bivalent (troubles psychiatriques), considérés comme non liés au vaccin.

Des EISM sont survenus chez 16/190 (8 %) sujets du groupe NUVAXOVID XBB.1.5 et chez 12/210 (6 %) du groupe NUVAXOVID bivalent. Trois EISM liés à XBB.1.5 (induration au site d'injection, douleur dans les extrémités et urticaire) sont survenus chez deux sujets, et aucun lié au vaccin n'a été observé dans le groupe NUVAXOVID bivalent.

Aucun EI survenu pendant le traitement n'a entraîné l'arrêt de l'étude, et aucun EIIP ni aucune myocardi-dite/péricardite n'ont été observés dans les groupes.

Ces données confortent le profil de tolérance acceptable de NUVAXOVID lorsqu'il est utilisé comme dose de rappel hétérologue chez des adolescents âgés de 12 à moins de 18 ans ayant déjà reçu des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

2.4.4. Femmes enceintes

Les données sur les issues de grossesses identifiées chez les participantes aux études cliniques de NUVAXOVID sont limitées du fait du caractère d'exclusion lors du recrutement.

Au cours des essais (101, 301, 302 et 501), 270 participantes sont tombées enceintes. L'âge moyen était de 30,8 ans, et 14,8 % avaient reçu une dose de rappel. Le taux d'interruption de grossesse ou d'anomalie fœtale était de 1,9 %, et 45,9 % ont déclaré une naissance vivante. Le taux d'avortement spontané était de 13,3 % (cohérent avec le taux mondial en vie réelle de 15,3 %).

Une étude en vie réelle en cours évalue la tolérance des vaccins COVID-19 chez les femmes enceintes et leurs fœtus en comparant les résultats du registre international d'exposition des grossesses aux vaccins contre la COVID-19 avec ceux d'un groupe de référence du *Pregisrty International Pregnancy Exposure Registry* (PIPER), appariement par pays et par âge gestationnel au moment de l'inscription entre femmes vaccinées et non vaccinées. L'étude vise à recruter au moins 500 personnes pour chaque vaccin autorisé, dont NUVAXOVID, avec un suivi pendant 5 ans. L'étude PASS 2019nCoV-405 fait partie de cette étude qui évalue la réponse spécifiquement après la primovaccination par NUVAXOVID chez les femmes enceintes.

Les résultats ne sont pas encore disponibles.

2.4.5. Données de pharmacovigilance – ANSM

Une enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19, notamment concernant le vaccin NUVAXOVID a été effectué par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en lien avec les Centres Régionaux de PharmacoVigilance (CRPV) (23).

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 13/01/2023 au 12/01/2024, ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuel fait marquant après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin NUVAXOVID, 42 007 doses ont été administrées en France, dont 679 doses ciblant le variant XBB.1.5 (AMM du 31 octobre 2023), et 111 cas d'EI ont été analysés, dont 30 étaient considérés comme graves (27 %). Parmi ces 30 cas d'EIG, 73 % (n = 22) présentaient un critère de gravité « autre ». Il n'y a pas eu de décès sur la période analysée, ni en cumulé depuis le début de la vaccination avec NUVAXOVID. Les données analysées correspondent pour la majorité à des EI attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (39 %). Le taux de notification en cumulé est de l'ordre de 269 cas pour 100 000 personnes vaccinées (IC à 95 % [219 ; 318]).

Sur la période de ce 3^{ème} rapport, 19 nouveaux cas d'EI ont été notifiés et analysés par le réseau français des CRPV. Parmi eux, 6 sont considérés comme graves (32 %). Aucun nouveau signal n'a été identifié. Il n'y a pas eu de cas marquant sur la période.

Par ailleurs, un cas supplémentaire de troubles menstruels a été notifié chez une femme non ménopausée. Compte-tenu d'un nombre important de cas dans le précédent rapport, ces troubles menstruels étaient sous surveillance rapprochée. Ce nouveau cas ne fait pas de cet événement un signal potentiel.

Concernant les cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure, ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

L'analyse cumulée des 111 cas rapportés avec le vaccin NUVAXOVID ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin. Compte-tenu du faible nombre de cas d'effets/événements rapportés, de l'absence de cas marquant, et des chiffres de vaccination, la fermeture de l'enquête nationale de pharmacovigilance de ce vaccin est proposée.

2.4.6. Données de tolérance post-commercialisation – PSUR

Le dernier rapport de surveillance du vaccin NUVAXOVID fourni par le laboratoire, date du 13 février 2025 et couvre la période du 20 juin 2024 au 19 décembre 2024 (24).

Dans le cadre des essais cliniques, un total de 49 962 participants a été exposé à au moins une dose de NUVAXOVID, qu'ils soient monovalents ou bivalents, prototypes ou variants. Au total, 5 625 participants ont été inclus dans les groupes de traitement en aveugle des études menées dans le cadre du programme de développement clinique, et 1 422 participants ont été exposés au vaccin combiné contre la COVID-19 et la grippe dans le cadre de deux essais cliniques. Le nombre de doses de vaccin administrées pendant la période du rapport et depuis sa commercialisation est résumé dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Résumé du nombre de doses de vaccin NUVAXOVID Original et adapté au variant XBB.1.5 administrées depuis la commercialisation du vaccin et sur la période du dernier rapport disponible (décembre 2023 – juin 2024)

Doses administrées	Depuis la commercialisation	20 Juin – 19 Décembre 2024
Vaccin NUVAXOVID original	2 990 785 doses ^a	1 608 doses ^d
Vaccin NUVAXOVID XBB.1.5	1 212 889 doses ^b	9 888 doses ^e

^a 2 935 852 doses de NUVAXOVID administrées en Australie, au Canada, dans l'UE, en Allemagne, en Israël, au Japon, en Nouvelle-Zélande, à Singapour, en Corée du Sud, en Suisse, à Taïwan, au Royaume-Uni et aux États-Unis, et 54 933 doses de COVOVAX administrées en Inde.

^b Canada, UE, Corée du Sud, Taïwan et États-Unis.

^c Corée du Sud et États-Unis.

^d Canada.

^e Canada, Corée du Sud et États-Unis.

Les risques importants identifiés sont la myocardite et/ou la péricardite. Les potentiels risques sont une maladie aggravée y compris respiratoire associée au vaccin. Les informations manquantes concernent l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement, l'utilisation chez les patients immunodéprimés, l'utilisation chez les patients fragiles présentant des comorbidités (telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive, le diabète, les maladies neurologiques chroniques, les troubles cardiovasculaires), l'utilisation chez les patients atteints de troubles auto-immuns ou inflammatoires, l'interaction avec d'autres vaccins et la sécurité à long terme.

Dans ses conclusions, le laboratoire a rapporté qu'aucun nouveau signal concernant des EI d'intérêt n'avait été rapporté pendant la période d'analyse actualisée du rapport pour le vaccin NUVAXOVID original et le vaccin NUVAXOVID XBB.1.5 et, une seule déclaration d'effets indésirables individuels (ICSRs) a été recueillie suite à l'utilisation du vaccin NUVAXOVID JN.1. Ainsi, un total cumulé de 31 ICSRs a été collecté (15 hommes, 16 femmes, tranche d'âge rapportée de 18 à 83 ans lorsque les données étaient disponibles) suite à la vaccination par NUVAXOVID original. Parmi ces 31 ICSRs, il y avait 24 cas de myocardite et 7 cas de myopéricardite. En ce qui concerne la vaccination avec NUVAXOVID XBB.1.5, au total 2 ICSRs ont été recueillies (1 femme, 1 individu de sexe inconnu, âges non rapportés) et il s'agissait d'un cas de myocardite et d'un cas de myopéricardite. Aussi tout au long du cycle de développement clinique et de post-autorisation jusqu'au 19 décembre 2024, et en conjonction avec les informations de sécurité de référence actuelles sur NUVAXOVID, le rapport bénéfice/risque des vaccins NUVAXOVID (Original et variants) contre la COVID-19 reste inchangé dans ses indications autorisées.

Par ailleurs, d'après les données fournies⁴ par l'ANSM, à ce jour, après un nombre très important de doses administrées et un suivi exceptionnel de pharmacovigilance au niveau national et international, les profils de sécurité des vaccins ARNm contre la Covid-19 et de NUVAXOVID sont très bien définis. Le risque de myocardite et/ou péricardites est bien caractérisé et est suivi au niveau national et Européen pour ces vaccins. A date, les taux de notification des myocardite et/ou péricardites survenant avec NUVAXOVID sont similaires à la fréquence des myocardite et/ou péricardites survenant avec les vaccins ARNm contre la Covid-19, soit < 1 cas/10 000 doses administrées.

2.4.7. Tableau récapitulatif des EI

Le tableau récapitulatif des EI ci-dessous est issu du RCP du vaccin NUVAXOVID (2) (Tableau 9). Au sein de chaque groupe de fréquence, les EI sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 9 : Effets indésirables au cours des essais cliniques de NUVAXOVID et dans le cadre de la surveillance post-AMM chez les personnes âgées de 12 ans et plus

MeDRA	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence indéterminée *
Affections hématologiques et du système lymphatique			Lymphadéno-pahtie		
Affections du système immunitaire					Anaphylaxie

⁴ Données non publiées

Affections du système nerveux	Maux de tête				Paresthésie, hypoesthésie
Affections cardiaques					Myocardite, péricardite
Affections vasculaires			Hypertension ^d		
Affections gastro-intestinales	Nausées ou vomissements ^a				
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Éruption cutanée, érythème, prurit, urticaire		
Affections musculosquelettiques et systémiques	Myalgie ^a , arthralgie ^a				
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Sensibilité au site d'injection ^a , douleur au site d'injection ^a , fatigue ^a , malaise ^{a,b}	Rougeur au site d'injection ^{a,c} , gonflement au site d'injection ^a , pyrexie ^e , douleurs des extrémités	Prurit au site d'injection, frissons	Chaleur au site d'injection	

^a Ces effets ont été observés à une fréquence plus élevée après la deuxième dose

^b Ce terme comprenait également des effets rapportés de syndrome pseudo-grippal

^c Ce terme comprenait à la fois rougeur au site d'injection et l'érythème au site d'injection (fréquent)

^d L'hypertension n'a pas été rapportée chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans de l'étude clinique

^e Comparativement aux adultes, la pyrexie 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

*Ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Les données de sécurité et de tolérance disponibles pour le vaccin NUVAXOVID sont conformes aux données des RCP et en faveur d'une sécurité d'emploi (confirmé par le bilan de pharmacovigilance de l'ANSM). Le profil de tolérance est similaire quel que soit la population concernée et quel que soit le schéma de vaccination.

Les derniers avis du comité de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA dans ses rapports périodiques actualisés de pharmacovigilance (PSUR) ont conclu à une balance bénéfices/risques favorable.

2.5. Co-administration

En 2025, Jorda *et al.* (25) par un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, de non-infériorité, ont évalué l'immunogénicité, l'innocuité et la réactogénicité de l'administration concomitante de NUVAXOVID XBB.1.5 (NVX-CoV2601) et d'un vaccin conjugué 20-valent contre le pneumocoque (VPC20) chez des adultes âgés de 60 ans et plus, dans un centre en Autriche. Seuls des sujets ayant déjà reçu au moins deux doses de vaccin contre la COVID-19 (BNT162b2 ou ARNm-1273) reçu au moins 12 semaines avant le début de l'étude ont été inclus.

Au total, entre le 13 décembre 2023 et le 7 mai 2024, 279 sujets ont été incluses dans l'essai. Parmi eux, 256 ont été randomisées pour recevoir soit NUVAXOVID XBB.1.5 + VPC20 (groupe combiné, n = 64), soit NUVAXOVID XBB.1.5 + un placebo (groupe NUVAXOVID XBB.1.5, n = 65), soit VPC20 + un placebo (groupe VPC20, n = 64) ou un placebo + un placebo (groupe placebo, n = 63) avec un ratio 1:1:1:1. Tous les participants randomisés ont terminé l'étude et ont été inclus dans les analyses d'immunogénicité, de sécurité et de réactogénicité. L'âge médian des sujets était de 64 ans [61 – 69]. Le ratio femmes / hommes était de 59 / 41 %.

Le critère d'évaluation principal (moyenne géométrique des unités ELISA IgG anti-protéine Spike à J28) était de 534 U/mL (IC à 95 % [432 ; 660]) dans le groupe combiné et de 556 U/mL (IC à 95 % [460 ; 672]) dans le groupe NUVAXOVID XBB.1.5. Le rapport MGT entre le groupe combiné et le groupe NUVAXOVID XBB.1.5 était de 0,96 (IC à 95 % [0,73 ; 1,27]), avec une limite inférieure de l'IC à 95 % supérieure au seuil de non-infériorité prédéfini de 0,67. Les taux initiaux d'IgG anti-protéine Spike et leur augmentation relative étaient similaires entre le groupe combiné et le groupe NUVAXOVID XBB.1.5. La moyenne géométrique des unités ELISA d'IgG anti-protéine Spike a diminué entre le début de l'étude et J28 dans le groupe VPC20 (J0 : 336 (IC à 95 % [259 ; 435]), J28 : 309 (IC à 95 % [242 ; 395])) et dans le groupe placebo (J0 : 377 (IC à 95 % [287 ; 497], J28 : 347 (IC à 95 % [269 ; 449])).

Le taux d'EI était plus élevé dans les groupes combiné (89 %), NUVAXOVID XBB.1.5 (82 %) et VPC20 (86 %) que dans le groupe placebo (57 %), principalement en raison d'une incidence plus élevée d'EI locaux (combiné : 84 %, NUVAXOVID XBB.1.5 : 63 %, VPC20 : 84 %, placebo : 18 %). Des EIG sollicités sont survenus chez 6 (2,3 %) des 256 participants à l'étude ; aucun EIG non sollicité n'est survenu. La fréquence des EISM (respectivement 0 %, 3,1 %, 0 % et 1,6 %) et EI ayant nécessité un traitement médicamenteux (respectivement 10,9 %, 13,8 %, 23,4 % et 12,7 %) était similaire dans les quatre groupes. Au total, 4 (1,6 %) des 256 participants ont développé la COVID-19, dont 3 étaient symptomatiques et confirmés par PCR et un a été détecté par le passage d'une réactivité anti-nucléocapside négative à positive après 28 jours. Deux de ces cas se trouvaient dans le groupe combiné et deux dans le groupe placebo.

Les EI locaux ont été plus fréquents dans les groupes ayant reçu VPC20 (combiné et seul) que dans les groupes NUVAXOVID XBB.1.5 (63 %) et placebo (17 %). Sur les 4 sujets ayant présenté des EIG locaux dans cette étude, 2 (3,1 %) appartenaient au groupe combiné (1 sujet présentant des démangeaisons et une sensation de chaleur sévères et 1 sujet présentant une sensibilité et une douleur sévères) et 2 (3,1 %) au groupe VPC20 (1 sujet présentant une rougeur et un gonflement sévères et 1 sujet présentant une sensibilité sévère). Parmi les 64 participants randomisés dans le groupe combiné, toutes les catégories d'EI locaux sollicités, à l'exception des démangeaisons, étaient significativement plus graves dans le muscle de l'épaule où le VPC20 avait été injecté. Des EI non sollicités ont été signalés par 23,4 % des participants (combiné : 23,4 %, NUVAXOVID XBB.1.5 : 29,2 %, VPC20 : 25 %, placebo : 15,9 %).

L'EI non sollicité le plus fréquent était le rhume (combiné : 7,8 %, NUVAXOVID XBB.1.5 : 9,2 %, VPC20 : 6,2 %, placebo : 6,3 %). Les résultats en matière de sécurité et de réactogénicité étaient similaires dans les sous-groupes de participants âgés de < 70 ans et de ≥ 70 ans.

La co-administration de NUVAXOVID XBB.1.5 avec un vaccin conjugué pneumococcique 20-valent (n = 64) chez des adultes âgés de 60 ans et plus, a montré une immunogénicité non-inférieure par rapport à l'administration de NUVAXOVID XBB.1.5 seul (n = 65) et un profil de sécurité similaire, sans effet indésirable grave signalé, mais chez un nombre limité de participants et issus d'un seul centre d'étude.

2.6. Études en cours et à venir

Les études en cours ou prévues sont recensées dans le Tableau 10 et celles avec des données en vie réelles dans le Tableau 11.

Tableau 10 : Études et développement en cours ou à venir

Essai clinique	Objectif	Population	Prévision
2019nCoV-503 Hummingbird (NCT05468736)	Primovaccination, enfants	6 – 11 ans	Q4 2023
		2 – 5 ans	Q2 2024
		6 – 23 mois	Q3 2024

Phase IIb/III			
COVID- Influenza combinai- son vaccin (NCT05519839) Phase II	Preuve de concept pour la phase III	/	Q2 2023
2019nCoV-205 (NCT05925127) Phase II/III	Rappel hétérologue avec le prototype NUVAXOVID et XBB.1.5 avec différentes doses. ECR de phase II/III pour évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de différents niveaux de dose de rappel du monovalent NVX-CoV2373 (proto- type, Wuhan) ou NVX-CoV2601 (XBB adapté)	≥ 50 ans	Q2 2024
2019nCoV-312 (suivi de 307) (NCT05875701) Phase III	2 ^{ème} dose de rappel après une étude ouverte de phase III sur l'ARNm évaluant l'immunogénicité et l'innocuité de NUVAXOVID original et mise à jour comme dose de rappel après une série de primovaccinations et de rappel de vac- cins à ARNm autorisés/approuvés, suivies d'une dose de rappel unique de NVX-CoV2373 dans l'étude Novavax 2019nCoV-307	18 – 49 ans	À déterminer
2019nCoV-313 (NCT05975060) Phase III/III	Innocuité et immunogénicité de NUVAXOVID XBB.1.5 chez des adultes séropositifs non vaccinés (parties 1 et 2) : l'ana- lyse intermédiaire de la partie 1 (22) est disponible	Adultes séro- positifs non vaccinés	2025
PICOB00 (ACTRN12622000238774)	Essai sur une plateforme RC adaptative évaluant diffé- rentes stratégies d'amorçage et de rappel de vaccination contre la Covid-19 en Australie. Le critère de jugement prin- cipal est l'immunogénicité, les critères de jugement secon- daires comprennent l'ampleur et l'étendue de la réponse des lymphocytes B et T jusqu'à 720 jours après la randomi- sation, l'innocuité et la réactogénicité, la protection contre l'infection à la Covid-19, l'hospitalisation et l'absentéisme et l'exploration des corrélats de protection en agrégeant PICOB00 avec des données internationales	≥ 6 mois	T2 2024 : pre- miers résultats T1 2025 : ré- sultats com- plets

Tableau 11 : Études en cours ou à venir avec des données en vie réelle

Étude	Détails	Rapport d'étude
2019nCoV- 401 (COVIDRIVE) Europe	Répondre aux exigences de l'EMA post-autorisation : étude en vie réelle de l' efficacité vaccinale de NVX-CoV2373, NVX-CoV2601 & NVX-CoV2705 contre les hospitalisa- tions COVID-19 en Europe (2022-2024). Contrôle des cas non interventionnels et testés négatifs	Décembre 2025
2019nCoV- 402 Europe	Répondre aux exigences de l'EMA post-autorisation : étude en vie réelle des données de pharmacovigilance permettent d'évaluer tout risque accru de certains résultats de sécurité et de décrire le profil de sécurité à l'aide de la base de données <i>Clinical Practice Research Datalink</i> du Royaume-Uni dans la population totale et les sous-groupes (par exemple, l'âge)	Juin 2026
2019nCoV- 403 États-Unis	Répondre aux exigences post-autorisation de la FDA : étude en vie réelle de l' efficacité vaccinale des primo-doses et des doses de rappel contre l'hospitalisation COVID-19 aux États-Unis. Utilisation d'une base de données de demandes de règlement et/ou de santé électronique aux États-Unis (2022 – 2024 ; 3 ans)	Septembre 2026
2019nCoV- 404 États-Unis	Répondre aux exigences post-autorisation de la FDA d'évaluer tout risque accru de certains résultats de sécurité après la vaccination à l'aide des allégations américaines et/ou des bases de données de santé électroniques (pharmacovigilance)	Septembre 2026
2019nCoV- 405 (C-VIPER)	Sécurité chez la femme enceinte : étude visant à recueillir des données prospectives sur l'innocuité chez les femmes vaccinées pendant la grossesse avec un vaccin contre COVID-19	Juin 2027
2019nCoV- 409 États-Unis	Étude observationnelle d'adultes pour comparer la différence dans les événements de réactogénicité chez ceux qui ont reçu le vaccin NUVAXOVID mis à jour par rapport aux vaccins à ARNm	Juin 2024

2019nCoV-411 (BEEHIVE) Université d'Utah	Comparez l' efficacité vaccinale entre les participants qui reçoivent une dose de rappel (ARNm ou NUVAXOVID) et ceux qui refusent ; et l'efficacité vaccinale relative de l'ARNm et des rappels NUVAXOVID dans la prévention de l'infection par le SARSCoV-2 afin de confirmer la non-infériorité de NUVAXOVID	Intermédiaire : T2 2024 Final : T4 2024
Université de Maltezoou d'Athènes Étude parrainée par un chercheur	Estimer la durabilité de la protection via l'association entre le statut vaccinal contre COVID-19, le temps écoulé depuis la dernière dose de vaccin COVID-19 et les résultats associés à la COVID-19 chez les patients admis avec COVID-19	Début : T4 2023 Résultats : Q1 2024
ARMOR COVID Étude commanditée par un chercheur, université du Wisconsin États-Unis	Étude prospective monocentrique non randomisée, non en aveugle visant à déterminer si le rappel NUVAXOVID améliore l'immunogénicité humorale et cellulaire soutenue chez les patients immunodéprimés atteints de Myosites Inflammatoires Idiopathiques et/ou de receveurs de greffe d'organe solide (n = 120), suivi de 6 mois	Début : T4 2023 Résultats : T2 2024
NUVAXOVID (C-19) vs vaccin ARNm [VBA501] États-Unis	Étude sur la réactogénicité /supériorité PRO saison hivernale 2025/2026	Q4 2026

2.7. Données manquantes et limites

Il n'existe à ce jour pas de donnée concernant l'immunogénicité à long terme (persistance de la réponse immunitaire), dans toutes les populations avec le vaccin monovalent y compris chez les femmes enceintes, chez les personnes immunodéprimées et les enfants de moins de 12 ans.

Il n'existe à ce jour pas de donnée concernant l'efficacité vaccinale chez des personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans ; sur les formes asymptomatiques et sur la transmission ; à long terme ; sur les sous-variants Omicron ; en vie réelle ; comparatives et sur la possibilité de co-administration avec d'autres vaccins. Les données d'efficacité en cas de co-administration avec un vaccin antigrippal inactivité ou pneumococcique sont limitées.

Il n'existe à ce jour pas de données concernant la tolérance à long terme, chez les enfants de moins de 12 ans et les nourrissons. Les données de tolérance chez les femmes enceintes sont limitées du fait qu'aucune étude spécifique au vaccin chez les femmes enceintes n'a été faite.

2.8. Recommandations internationales

À ce jour, le recours au vaccin NUVAXOVID (adapté aux variants circulants) est recommandé dans plusieurs pays. Pour rappel, le vaccin NUVAXOVID JN.1 a obtenu une AMM aux États-Unis le 30 août 2024 et en Europe le 7 octobre 2024.

À titre indicatif, en Europe et dans le monde, voici une liste de pays recommandant actuellement le vaccin NUVAXOVID au même titre que les vaccins ARNm :

- En Espagne (26), le ministère de la santé a mis à jour en juillet 2025, les recommandations concernant la vaccination contre la COVID-19. Ainsi, pour la saison 2025/2026, la vaccination contre la COVID-19 doit être réalisée avec les vaccins adaptés, incluant les vaccins à ARNm et les vaccins à protéines recombinantes ;
- En Allemagne (27), depuis la mise à jour des recommandations vaccinales contre la COVID-19 en janvier 2024, le STIKO (*Standing Committee on Vaccination*) recommande que, pour les personnes cibles de la vaccination et notamment pour le rappel en automne, la vaccination doit être effectuée avec un vaccin autorisé adapté aux variants circulant à base d'ARNm et de protéines ;

- Aux États-Unis (28), le 27 juin 2024, l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) a recommandé la vaccination contre la COVID-19 pour toutes les personnes âgées de 6 mois et plus, avec un vaccin autorisé par la FDA pour la saison 2024/2025. En août 2024, la FDA a approuvé et autorisé les vaccins ciblant les sous-lignages JN.1 et KP.2 du variant Omicron, et la mise à jour de la recommandation du 31 octobre 2024 confirme la possibilité d'utilisation de deux plateformes vaccinales : les vaccins à ARNm et ceux à sous-unités protéiques. Il n'existe pas de recommandation préférentielle entre ces vaccins dès lors qu'ils sont adaptés à l'âge et disponibles. En ce qui concerne le vaccin NUVAXOVID, il est recommandé à partir de l'âge de 12 ans ;
- Au Canada (29), les recommandations de vaccination contre la COVID-19 émises en mai 2024 ont fait l'objet d'une révision en septembre 2024 qui a supprimé la recommandation préférentielle antérieure pour les vaccins à ARNm. Une mise à jour partielle de ces recommandations a été effectuée en 2025 précisant que, bien que le vaccin NUVAXOVID adapté au variant JN.1 ait obtenu une AMM au Canada, il n'était pas disponible au moment de la révision. Par ailleurs, la version antérieure du vaccin, adapté au variant XBB.1.5, n'est plus ni disponible ni autorisée à la commercialisation ;
- Au Royaume-Uni (30), le 14 novembre 2024, le JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) a formulé ses recommandations relatives à la vaccination contre la COVID-19 pour le printemps et l'automne 2025, ainsi que pour le printemps 2026. Afin notamment de diversifier les plateformes vaccinales, le JCVI n'a pas formulé de préférence particulière pour un vaccin contre la COVID-19 dans la population adulte. Ce dernier recommande plutôt de privilégier l'utilisation de vaccins basés sur plus d'une plateforme vaccinale, tels que les vaccins à base d'ARNm et de protéines. Pour les enfants et les jeunes immunodéprimés, le JCVI recommande néanmoins d'utiliser le vaccin COMIRNATY. Ces recommandations, fondées notamment sur une analyse coût-efficacité, ont également été émises pour les périodes de vaccination de l'automne 2026 et du printemps 2027 (31).

En Irlande (32), la dernière mise à jour des recommandations relatives à la vaccination contre la COVID-19 date du 5 août 2025 et reste identique au positionnement actuel de la HAS. Concernant le vaccin NUVAXOVID, la version NUVAXOVID JN.1 peut notamment être utilisé pour une vaccination de rappel chez les adultes et les enfants âgés de 12 ans et plus éligibles à la vaccination et présentant une contre-indication aux vaccins ARNm, ou chez ceux qui choisissent de ne pas recevoir un vaccin ARNm.

Les recommandations vaccinales relatives à la stratégie de vaccination contre la COVID-19 dans plusieurs pays (Espagne, Allemagne, États-Unis, Canada) pour la saison 2024/2025, voire jusqu'au printemps 2027 pour le Royaume-Uni, incluent désormais l'utilisation du vaccin adapté au variant circulant du SARS-CoV-2, NUVAXOVID, au même titre que les vaccins ARNm afin, notamment, de diversifier les plateformes vaccinales. Cette diversification marque ainsi une évolution puisque certains pays limitaient auparavant l'utilisation de NUVAXOVID aux personnes réticentes ou présentant des contre-indications aux vaccins ARNm.

Conclusion

L'objectif de cet avis est d'évaluer l'ensemble des nouvelles données disponibles pour le vaccin NUVAXOVID, du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, adapté aux souches circulantes à partir du sous-variant Omicron BA.5, en rappel hétérologue, et de déterminer si ces données permettent de modifier la place de ce vaccin dans la stratégie française actuelle de vaccination contre la COVID-19.

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

- Le calendrier des vaccinations dans sa version actualisée ;
- Les caractéristiques du vaccin ;
- Les précédentes conclusions de la CTV concernant les données d'efficacité ;
- Le positionnement de l'EMA et de l'ECDC, qui s'appuyant notamment sur l'expérience acquise avec les vaccins contre la grippe pour les procédures concernant les modifications de composition des vaccins adaptés aux nouveaux variants du SARS-CoV2, considèrent que seules les données qualité et non-cliniques sont requises. Par ailleurs l'*Emergency Task Force* de l'EMA précise, dans les dernières recommandations concernant la mise à jour de la composition antigénique des vaccins contre la COVID-19 autorisés pour la campagne 2025–2026, qu'il faut privilégier les vaccins ciblant le variant LP.8.1 (famille JN.1, sous-variant d'Omicron) afin d'assurer une protection croisée contre les souches dominantes et émergentes. Elle recommande, néanmoins, que les vaccins ciblant JN.1 ou KP.2 puissent être utilisés pour les campagnes de vaccination de 2025, en attendant la disponibilité des vaccins LP.8.1.
- Les résultats des études évaluant l'immunogénicité en rappel hétérologue montrant que le vaccin NUVAXOVID, dans sa formulation monovalente adaptée aux souches en circulation, qui entraînent une réponse immunitaire robuste que ce soit chez les adultes ou chez l'adolescent par rapport aux autres formulations (effet *boost*) ;
- Le profil de tolérance acceptable de NUVAXOVID lorsqu'il est utilisé chez des sujets âgés de 12 ans et plus ;
- Les données de co-administration de NUVAXOVID avec un vaccin antigrippal (partie 1.2.6) et un vaccin conjugué pneumococcique 20-valent (partie 2.5) ;
- Les données manquantes listées en partie 2.7 ;
- Les recommandations internationales montrant que NUVAXOVID est utilisé au même titre que les ARNm.

Dans un objectif de diversification des plateformes vaccinales, la HAS considère que le vaccin NUVAXOVID peut être utilisé dans le cadre de son AMM, au même titre que les vaccins à ARNm, dès lors qu'il présente le même niveau d'adaptation aux souches circulantes les plus récentes, en vaccination annuelle 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, à risque de forme grave, quel que soit leur statut vaccinal.

Dans l'attente de données complémentaires, la HAS recommande d'utiliser les vaccins à ARNm pour la vaccination des femmes enceintes.

La HAS considère que la co-administration de NUVAXOVID avec un vaccin antigrippal n'est pas contre-indiquée.

Cet avis pourra être actualisé en fonction de l'évolution du contexte épidémique, des connaissances scientifiques et des données actualisées de pharmacovigilance.

Table des annexes

Annexe 1.	Méthode de travail	37
Annexe 2.	Recherche documentaire	38

Annexe 1. Méthode de travail

Les services de la HAS ont évalué le vaccin NUVAXOVID du laboratoire SANOFI WINTHROP INDUSTRIE, à partir de l'analyse critique des nouvelles données scientifiques fournies par le laboratoire et d'une revue de la littérature complémentaire.

En cohérence avec les caractéristiques de la population cible (population multi-vaccinée et multi-infectée par la COVID-19), il a été fait le choix de ne présenter que les données du vaccin NUVAXOVID utilisé dans un contexte de rappel de vaccination hétérologue.

La recherche documentaire a été effectuée depuis 2023 (date des dernières recommandations CTV sur le vaccin NUVAXOVID : décembre 2022). Les bases de données bibliographiques suivantes ont notamment été interrogées : Medline, Embase, Cochrane Library. La mise à jour des recommandations internationales a été réalisée en consultant les sites internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié : CDC, ECDC, instituts de santé publique européens et internationaux. Cette recherche a été complétée par l'identification d'éventuelles références complémentaires citées dans les documents analysés. La stratégie de recherche documentaire est détaillée en annexe 2. La sélection des publications et l'analyse de la qualité méthodologique des publications retenues ont été effectuées par les services de la HAS.

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr/>.

Annexe 2. Recherche documentaire

1. Stratégie de recherche

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Medline et Embase (interrogation via Proquest)

Type d'étude / Sujet			
	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
VACCIN NUVAXOVID		Janv. 2024 – mars 2025	
Etape 1	TI,AB(NVX-CoV2373 OR Nuvaxovid OR covovax)		
AND			
Etape 4	TI,IF(recommendation[*1]) OR TI,IF(recommandation[*1]) OR TI,IF(guideline[*1]) OR TI,IF(best PRE/0 practice[*1]) OR TI,IF(statement[*1]) OR TI,IF(consensus) OR TI,IF(position PRE/0 paper) OR MESH.EXACT(health planning guidelines) OR MJEMB.EXACT(consensus development) OR MJEMB.EXACT(Practice Guideline) OR DTYPE(practice guideline) OR DTYPE(guideline) OR DTYPE(consensus development conference) OR DTYPE(consensus development conference, NIH)		3
OR			
Etape 5	TI,IF(metaanalys[*2]) OR TI,IF(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI,IF(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI,IF(pooled PRE/0 analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev OR "Cochrane database" OR "Cochrane review" OR "Cochrane Library") OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis")		15

OR			
Etape 6	TI,IF(random*) OR TI,IF(single PRE/0 blind) OR TI,IF(double PRE/0 blind) OR TI,IF(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)		43
OR			
Etape 7	TI,IF(clinical PRE/0 trial*) OR TI,IF(comparative PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicenter PRE/0 stud*) OR TI,IF(multicentre PRE/0 stud*) OR TI,IF(versus) OR TI,IF(comparative PRE/0 effectiv[*1]ness) OR DTYPE(Controlled Clinical Trial) OR DTYPE(multicenter study) OR DTYPE(comparative study) OR EMB.EXACT(Clinical Trial) OR EMB.EXACT(comparative study) OR MESH.EXACT("Comparative Effectiveness Research") OR EMB.EXACT("comparative effectiveness")		19
OR			
Etape 8	TI,IF(cohort*) OR TI,IF(longitudinal PRE/0 stud*) OR TI,IF(follow PRE/0 up PRE/0 stud*) OR TI,IF(followup PRE/0 stud*) OR TI,IF(observational PRE/0 stud*) OR TI,IF(prospective PRE/0 stud*) OR TI,IF(retrospective PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(cohort studies) OR MESH.EXACT(longitudinal studies) OR MESH.EXACT(Follow-Up Studies) OR MESH.EXACT(prospective studies) OR MESH.EXACT(Cross-Sectional Studies) OR MESH.EXACT(retrospective studies) OR DTYPE(Observational Study) OR EMB.EXACT(cohort analysis) OR EMB.EXACT(longitudinal study) OR EMB.EXACT(follow up) OR EMB.EXACT(prospective study) OR EMB.EXACT(retrospective study) OR EMB.EXACT("observational study")		94

2. Sites internet consultés

Dans le cadre de cette évaluation, les sites suivants ont été consultés :

Académie nationale de médecine - <https://www.academie-medecine.fr/>

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - <https://ansm.sante.fr/>

Catalogue et index des sites médicaux francophones (CISMeF) - <http://www.cismef.org/>

Haut Comité Santé Publique (HCSP) - <https://www.hcsp.fr>

Haute Autorité de Santé (HAS) - <http://www.has-sante.fr>

Santé publique France (SPF) - <https://www.santepubliquefrance.fr/>

Agence des médicaments du Canada (CDA-AMC) - <https://www.cda-amc.ca/fr>

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - <http://www.ahrq.gov/>

Alberta Health Services - <https://www.albertahealthservices.ca/>

Alberta Medical Association (AMA) - <https://www.albertadoctors.org>

American Academy of Family Physicians (AAFP) - <http://www.aafp.org/home.html>

American Cancer Society (ACS) - <http://www.cancer.org/>

American College of Physicians (ACP) - <https://www.acponline.org/>

American Joint Committee on Cancer (AJCC) - <http://www.cancerstaging.org/staging/index.html>

Association canadienne de santé publique (ACSP) - <https://www.cpha.ca/>

Association canadienne des pathologistes (ACP) - <https://www.cap-acp.org/>

BMJ Best Practice - <https://bestpractice.bmj.com>

British Columbia Cancer Agency (BCCA) - <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/default.htm>

Canadian Task Force on Preventive Health Care (CTSPHC) - <https://canadiantaskforce.ca/>

Centers for Disease Control and Prevention (CDC) - <http://www.cdc.gov/>

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) - <https://kce.fgov.be/fr>

Cochrane Library - <https://www.cochranelibrary.com/>

European Centre for Disease Prevention and Control - [Homepage | European Centre for Disease Prevention and Control](#)

Collège des médecins du Québec (CMQ) - <http://www.cmq.org/>

European Medicines Agency - <https://www.ema.europa.eu>

Food and Drug Administration - [Coronavirus Disease 2019 \(COVID-19\)](#)

Guidelines International Network (GIN) - <http://www.g-i-n.net/>

Health Canada - [Coronavirus disease \(COVID-19\) outbreak updates, symptoms, prevention, travel, preparation](#)

Health Quality Ontario (HGO) - <https://www.hqontario.ca/>

Infectious Diseases Society of America (IDSA) - <https://www.idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/>

Infectious Diseases Society of Ireland (IDSI) - <https://www.idsociety.ie/>

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) - <https://www.inesss.qc.ca/>

International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA) - <http://www.inahta.org/>

International Society for Infectious Diseases (ISID) - <https://isid.org/>

Medical Services Advisory Committee (MSAC) - <http://www.msac.gov.au>

Morbidity and Mortality Weekly Report - <https://www.cdc.gov/mmwr/index.html>

National Health Services (NHS) - <http://www.nhs.uk/Pages/homepage.aspx>

National Institute for Health and Care Research (NIHR) - <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/#/>

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk>

National Institutes of Health (NIH) - <http://www.nih.gov/>

National Immunization Technical Advisory Groups - <https://www.nitag-resource.org/media-center>

Public Health Agency of Canada (PHAC) - <https://www.canada.ca/en/public-health.html>

Public Health Agency of Sweden - [The Public Health Agency of Sweden](https://www.folkhalsomyndigheten.se/)

Robert Koch Institute - http://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/Vaccination_node.html

Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) - <https://www.racgp.org.au/>

Royal College of General Practitioners (RCGP) - <https://www.rcgp.org.uk/clinical-and-research>

Royal College of Physicians (RCP) - <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy>

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - <http://www.sign.ac.uk>

Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (SBU) - <https://www.sbu.se/en>

Tripdatabase - <http://www.tripdatabase.com/index.html>

U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) - <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>

World Health Organization (WHO) - <https://www.who.int>

Remerciements

La HAS tient à remercier les trois rapporteurs de cet avis, M. Emmanuel GRIMPREL, M. Stéphane PAUL et Mme Louise ROSSIGNOL (membres de la Commission Technique des Vaccinations).

Références bibliographiques

1. Ministère de la santé et de l'accès aux soins. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2025. Paris: Ministère de la santé et de l'accès aux soins; 2025. <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>
2. Agence européenne des médicaments. Nuvaxovid dispersion injectable. Vaccin contre la COVID-19 (recombinant, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_fr.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373). Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394954/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-dans-la-strategie-de-rappel
4. Haute Autorité de Santé. Avis n° 2022.0004/AC/SESPEV du 13 janvier 2022 du collège de la Haute Autorité de santé relatif à la place du vaccin Janssen en seconde dose et en dose de rappel dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3309638/fr/avis-n2022-0004/ac/sespev-du-13-janvier-2022-du-college-has-relatif-a-la-place-du-vaccin-janssen-en-seconde-dose-et-en-dose-de-rappel-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19
5. European Medicines Agency. Nuvaxovid. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted) [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nuvaxovid>
6. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3394954/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-dans-la-strategie-de-rappel
7. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Nuvaxovid chez les 12-17 ans. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3398495/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-nuvaxovid-chez-les-12-17-ans-recommandation
8. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la COVID-19. Anticipation des campagnes de vaccination en 2023. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3417475/fr/recommandation-vaccinale-anticipation-des-campagnes-de-vaccination-2023
9. European Centre for Disease Prevention and Control, European Medicines Agency. ECDC-EMA statement on updating COVID-19 vaccines composition for new SARS-CoV-2 virus variants, 7 June 2023. Stockholm: ECDC; 2023. https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/covid-19-vaccines-composition-variants-statement-ECDC-EMA_0.pdf
10. European Medicines Agency. EMA recommendation to update the antigenic composition of authorised COVID-19 vaccines for 2025-2026, 17 May 2025. Amsterdam: EMA; 2025. https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/ema-recommendation-update-antigenic-composition-authorised-covid-19-vaccines-2025-2026_en.pdf
11. European Medicines Agency. EMA recommends approval of adapted Nuvaxovid COVID-19 vaccine targeting Omicron XBB.1.5, 31 October 2023 [En ligne]. Amsterdam: EMA; 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-adapted-nuvaxovid-covid-19-vaccine-targeting-omicron-xbb15>
12. Agence européenne des médicaments. Nuvaxovid XBB.1.5 dispersion injectable. Vaccin contre la COVID-19 (recombinant, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_fr.pdf
13. Direction générale de la santé. COVID-19 : mise à disposition du vaccin adapté Nuvaxovid® XBB.1.5 du laboratoire Novavax. DGS-URGENT N°2023-24 du 1er décembre 2023. Paris: DGS; 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023_24_covid-19_novavax.pdf
14. Organisation mondiale de la santé. Déclaration sur la composition antigénique des vaccins contre la COVID-19, 26 avril 2024 [En ligne]. Genève: OMS; 2024. <https://www.who.int/fr/news/item/26-04-2024-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>
15. Agence européenne des médicaments. Nuvaxovid JN.1 dispersion injectable. Vaccin contre la COVID-19 (recombinant, avec adjuvant). Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2021. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_fr.pdf
16. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2022;10(2):167-79. [https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](https://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)
17. 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. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)
18. Liu X, Munro AP, Feng S, Janani L, Aley PK, Babbage G, *et al.* Persistence of immunogenicity after seven COVID-19 vaccines given as third dose boosters following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK:

three month analyses of the COV-BOOST trial. *J Infect* 2022;84(6):795-813.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2022.04.018>

19. Alves K, Kotloff K, McClelland RS, Kouassi A, Plested JS, Kalker R, *et al.* Immunogenicity and safety of a monovalent omicron XBB.1.5 SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine as a heterologous booster dose in US adults: interim analysis of a single-arm phase 2/3 study. *Lancet Infect Dis* 2025;25(5):585-94.

[https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00670-4](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00670-4)

20. Bennett C, Woo W, Bloch M, Cheung K, Griffin P, Mohan R, *et al.* Immunogenicity and safety of a bivalent (omicron BA.5 plus ancestral) SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine as a heterologous booster dose: interim analysis of a phase 3, non-inferiority, randomised, clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2024;24(6):581-93.

[https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099\(24\)00077-x](https://dx.doi.org/10.1016/s1473-3099(24)00077-x)

21. Link-Gelles R, Ciesla AA, Mak J, Miller JD, Silk BJ, Lambrou AS, *et al.* Early estimates of updated 2023-2024 (Monovalent XBB.1.5) COVID-19 vaccine effectiveness against symptomatic SARS-CoV-2 infection attributable to co-circulating Omicron variants among immunocompetent adults - Increasing Community Access to Testing program, United States, september 2023-january 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(4):77-83.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7304a2>

22. Bennett C, Chau G, Clayton E, Chu L, Alvarez J, Hidalgo AB, *et al.* Safety and immunogenicity of Omicron protein vaccines in mRNA-vaccinated adolescents: a phase 3, randomised trial. *J Infect* 2025;90(2):106428.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2025.106428>

23. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Comité scientifique permanent de surveillance et pharmacovigilance – Formation restreinte expertise. Séance du 25 juin 2024. Compte-rendu. Saint-Denis: ANSM; 2024.

<https://ansm.sante.fr/uploads/2024/09/23/20240625-cr-csp-psubuexbu.pdf>

24. European Medicines Agency. Nuvaxovid: Periodic safety update report assessment 20 december 2023 to 19 june 2024. Amsterdam: EMA; 2024.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/nuvaxovid-periodic-safety-update-report-assessment-20-december-2023-19-june-2024_en.pdf

25. Jorda A, Prager M, Pracher L, Haselwanter P, Jackwerth M, Al Jalali V, *et al.* Immunogenicity, safety, and reactogenicity of concomitant administration of the novavax vaccine against Omicron XBB.1.5 (NVX-

CoV2601) and a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥60 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *J Infect* 2025;90(2):106405.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106405>

26. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de vacunación frente a COVID-19 2025-2026, España. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025.

https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/gripe_covid19/docs/recomendacionesVacunacionCovid19_2025_2006.pdf

27. Robert Koch Institut. Empfehlungen der ständigen impfkommision beim Robert Koch-Institut 2025. *Epidemiol Bull* 2025;(4).

<https://dx.doi.org/10.25646/12971.5>

28. Advisory Committee on Immunization Practices, Panagiotakopoulos L, Moulia DL, Godfrey M, Link-Gelles R, Roper L, *et al.* Use of COVID-19 vaccines for persons aged ≥6 months: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-2025. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(37):819-24.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7337e2>

29. Agence de la santé publique du Canada. Vaccins contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation. Ottawa: ASPC; 2025.

<https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/vie-saine/guide-canadien-immunisation-partie-4-agents-immunisation-active/page-26-vaccin-contre-covid-19.html>

30. Department of Health and Social Care. JCVI statement on COVID-19 vaccination in 2025 and spring 2026. Updated 14 november 2024. London: DHSC; 2024.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-in-2025-and-spring-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-covid-19-vaccination-in-2025-and-spring-2026>

31. Department of Health and Social Care. JCVI statement on COVID-19 vaccination in autumn 2026 and spring 2027. London: DHSC; 2025.

<https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-vaccination-in-autumn-2026-and-spring-2027-jcvi-advice-16-july-2025/jcvi-statement-on-covid-19-vaccination-in-autumn-2026-and-spring-2027>

32. National Immunisation Advisory Committee. Immunisation Guidelines for Ireland: Chapter 5a COVID-19. Dublin: NIAC; 2025.

https://www.hiqa.ie/sites/default/files/NIAC/Immunisation_Guidelines/Chapter_05a_COVID-19.pdf

Abréviations et acronymes

ACIP	Advisory committee on Immunization Practices
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm	Acide RiboNucléique messenger
ASMR	Amélioration du SMR
CDC	Centers for Disease Control and prevention
COVID-19	Coronavirus disease-19
CI50	Concentration minimal Inhibitrice
CT	Commission de la Transparence
ECDC	European Centre for Disease prevention and Control
EI	Effet Indésirable
EIG	EI Grave
EIIP	EI d'Intérêt Particulier
EISM	EI ayant nécessité un Suivi Médical
EMA	Agence européenne des médicaments
EV	Efficacité Vaccinale
GMFR	Geometric Mean Fold Rise
HAS	Haute Autorité de santé
IC	Intervalle de Confiance
ICATT	Increasing Community Access To Testing
IgG	Immunoglobuline G
ISP	Impact supplémentaire sur la Santé Publique
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
MGT	Moyenne Géométrique des Titres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase Chain Reaction
PP	Per protocol
PRAC	Comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance
PT	Preferred Term
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RMG	Ratio des Moyennes Géométriques
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome-CoronaVirus-2
SMR	Service Médical Rendu
SOC	Classe des systèmes d'organe
STIKO	Standing committee on vaccination
TAAN	Test d'Amplification des Acides Nucléiques
TSR	Taux de SéroRéponse

