



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**ÉVALUER**

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

**RECOMMANDATION**

# Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin NUVAXOVID  
(NVX-CoV2373)

**Validé par le Collège le 6 janvier 2022**

---

Mis à jour en janv. 2022

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie de vaccination contre la Covid-19</b> Place du vaccin NUVAXOVID (NVX-CoV2373)
<b>Méthode de travail</b>	AVIVAC
<b>Objectif(s)</b>	Définir la place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
<b>Cibles concernées</b>	Décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la Santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Andrea LASSERRE, Clément PIEL
<b>Recherche documentaire</b>	Marie GEORGET, Marina RENNESSON et Sylvie LASCOLS
<b>Auteurs</b>	Roland ANDRIANASOLO, Thierry DEBORD, Andrea LASSERRE, Clément PIEL, Sindy RIOS-YEPES
<b>Conflits d'intérêts</b>	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site <a href="https://dpi.sante.gouv.fr">https://dpi.sante.gouv.fr</a> . Elles ont été analysées selon la grille d'analyse du guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts de la HAS. Les intérêts déclarés par les membres du groupe de travail ont été considérés comme étant compatibles avec leur participation à ce travail.
<b>Validation</b>	Version du 6 janvier 2022
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

This document and its bibliographic reference are available to download at [www.has-sante.fr](http://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 – janvier 2022 – ISBN : 978-2-11-162702-4

# Sommaire

---

<b>Synthèse</b>	<b>5</b>
<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>1. Informations générales sur le vaccin</b>	<b>13</b>
1.1. Caractéristiques du vaccin	13
1.1.1. Classification	13
1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin	13
1.1.3. Conservation	13
1.2. Autorisation de mise sur le marché	13
1.2.1. Indications	13
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	14
1.2.3. Contre-indications	14
1.2.4. Précautions d'emploi	14
1.2.5. Co-administration	14
1.2.6. Interchangeabilité	14
<b>2. Présentation des données disponibles</b>	<b>15</b>
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin NVXCoV2373	15
2.2. Données d'immunogénicité	18
2.2.1. Études pré-cliniques : immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 chez les primates non humains	18
2.2.2. Justification du choix du schéma vaccinal	18
2.2.3. Études de phase II et III	18
2.2.3.1. Étude clinique 2019nCoV-501	18
2.2.3.2. Étude 2019nCoV-302	18
2.2.3.3. Etude 2019nCoV-302, Seasonal Influenza Vaccine Substudy	19
2.2.3.4. Etude 2019nCoV-101 Partie 2: immunogénicité et tolérance d'une dose de rappel	19
2.3. Données d'efficacité	21
2.3.1. Données issues de l'essai 2019nCoV-302 (Royaume-Uni)	21
2.3.1.1. Description de la population d'étude	21
2.3.1.2. Principaux résultats d'efficacité	22
2.3.2. Données issues de l'essai 2019nCoV-501 (Afrique du Sud)	24
2.3.2.1. Description de la population d'étude	24
2.3.2.2. Principaux résultats d'efficacité	25
2.3.3. Données issues de l'essai 2019nCoV-301 (Mexique et États-Unis)	26
2.3.3.1. Description de la population d'étude	26

2.3.3.2. Principaux résultats d'efficacité	27
2.4. Données de tolérance	30
2.4.1. Utilisation antérieure de l'adjuvant	30
2.4.2. Données pré-cliniques	30
2.4.3. Données cliniques	31
2.4.4. Analyse groupée des études cliniques	31
2.4.4.1. Caractéristiques de la population considérée	31
2.4.4.2. Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection	32
2.4.4.3. Événements indésirables non sollicités	33
2.4.5. Les événements indésirables graves	33
2.4.6. Les décès	35
2.4.7. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	35
2.4.8. Grossesses	36
2.4.9. Événements potentiellement à médiation immunitaire	36
2.4.10. Tolérance chez les patients séropositifs vis-à-vis du VIH	36
2.4.11. Effet du vaccin <i>Influenza saisonnier</i>	36
2.5. Autres informations disponibles	39
2.5.1. Données de l'étude Com-COV2	39
2.5.2. Données de l'étude COV-BOOST	40
2.5.3. Recommandations internationales	41
2.5.4. Études en cours et à venir	42
2.6. Données manquantes	42
<b>Conclusion</b>	<b>44</b>
<b>Table des annexes</b>	Erreur ! Signet non défini.
<b>Tables des tableaux et des figures</b>	<b>96</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>97</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>99</b>

# Synthèse

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27 novembre 2020<sup>1</sup> qu'elle a actualisé le 2 mars 2021<sup>2</sup>. Elle a ensuite adapté ses recommandations compte tenu des autorisations de mise sur le marché et leur évolution, ainsi qu'à la disponibilité croissante des vaccins.

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

À ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe : Comirnaty de Pfizer/BioNTech (vaccin à ARNm BNT162b2)<sup>3</sup>, le vaccin Spikevax de Moderna (vaccin à ARNm-1273)<sup>4</sup>, le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca (vaccin à vecteur viral AZD1222)<sup>5</sup> et le vaccin Covid-19 Janssen développé par la firme Johnson & Johnson (vaccin à vecteur viral Ad26.COVS-2)<sup>6</sup>. Si ces quatre vaccins ont pu être commercialisés en Europe, les besoins en vaccins contre la Covid-19 restent très importants, partout dans le monde, car le virus continue de se propager et de nouveaux variants émergent dans le monde entier.

---

1 Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

2 Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)

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

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

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

6 European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen suspension for injection. COVID-19 vaccine (Ad26.COVS-2 [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf)

Le vaccin Nuvaxovid, développé par la firme Novavax, a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 20/12/2021<sup>7</sup>. Il s'agit d'un vaccin à protéine recombinante (vaccin NVX-CoV2373) qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 sauvage (souche Wuhan) associée à l'adjuvant Matrix-M. Il est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

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

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

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

- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de nanoparticules de protéines Spike (S) recombinantes du SARS-CoV-2 et de l'adjuvant à base de saponine Matrix-M. Ces deux composants provoquent des réponses immunitaires des lymphocytes B et T contre la protéine S (du virus sauvage), y compris des anticorps neutralisants. Ce vaccin est administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 3 semaines et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé 9 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C.
- Les réponses immunitaires conférées par la primovaccination complète avec NVX-CoV2373 (anti-protéine S et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 84 ans. Les niveaux de réponse sont plus élevés dans la cohorte des sujets âgés de 18 à 64 ans, par rapport à la cohorte des sujets âgés de 65 à 84 ans, mais avec des taux de séroconversion élevés de façon similaire dans les deux groupes d'âge.
- Les données d'immunogénicité en cas d'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe qui suggèrent qu'une telle co-administration suscite des taux de séroconversion similaires et une réponse en anticorps anti-protéine S environ 30% plus faible. La signification clinique de ces observations reste cependant inconnue.
- L'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 mesurée à partir de 7 jours après la deuxième injection dans les deux essais de phase 3 (2019nCoV-301) et estimée à 89,7 % IC 95 % [80,2 ; 94,6] pour l'essai au Royaume-Uni<sup>9</sup>

---

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

<sup>8</sup> Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 23 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-decembre-2021>

<sup>9</sup> Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)

(inclusion du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC 95 % [82,9 ; 94,6] dans l'essai réalisé aux États-Unis et au Mexique<sup>10</sup> (inclusion du 27/12/20 au 18/02/21). Une efficacité similaire a été mise en évidence chez les participants âgés de 65 à 84 ans, chez ceux atteints de comorbidités à l'inclusion et chez ceux atteints par des souches classées VOC/VOI, en particulier le variant Alpha qui était prédominant pendant la période où les deux études ont été réalisées.

- L'efficacité limitée du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 dans un essai de phase 2a/2b (2019nCoV-501) conduit en Afrique du Sud (EV = 48,6 % IC 95 % [28,4 ; 63,1])<sup>11</sup>, dans un contexte épidémiologique où le variant Beta, porteur d'une capacité à échapper au système immunitaire, représentait plus de 90 % des cas.
- L'excellente efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes sévères de Covid-19 constatée dans les trois essais avec 14 cas survenus à partir de 7 jours après la deuxième vaccination, tous dans le groupe placebo (5 / 2 770 dont 2 décès dans l'étude clinique 2019nCoV-501, 5 / 14 039 dans l'étude clinique 2019nCoV-302, et 4 / 25 452 dont 1 décès dans l'étude clinique 2019nCoV-301)<sup>12</sup>.
- Les données d'incidence cumulée dans l'essai de phase 3 aux États-Unis et au Mexique suggérant que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection ; la durée de protection ne peut pas être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines)<sup>13</sup>.
- L'absence de données d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes de moins de 18 ans, l'absence de données d'efficacité sur les formes asymptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et sur les infections par les VOC/VOI ayant émergé après la fin du suivi dans les essais, en particulier les variants Delta et Omicron qui circulent actuellement en France.
- Les données sur l'interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et Cov-Boost (rappel) qui suggèrent qu'il est possible d'utiliser NVX-CoV2373 après Vaxzevria (que ce soit en primovaccination ou en rappel) et après Comirnaty (en rappel uniquement). Aucune information n'est disponible à ce jour sur l'intérêt d'une vaccination hétérologue avec NVX-CoV2373 (que ce soit pour compléter la primovaccination ou pour le rappel) chez les personnes vaccinées avec Janssen ou Spikevax.
- Les données de tolérance de NVX-CoV2373 qui portent sur une analyse groupée de cinq essais cliniques menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au

---

<sup>10</sup> Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

<sup>11</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>

<sup>12</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659> ; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

<sup>13</sup> Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

Mexique<sup>14</sup>. Cette analyse inclut 30 058 sujets ayant reçu le vaccin et 19 892 sujets ayant reçu le placebo. La durée médiane du suivi était de 70 jours après la deuxième dose. Au vu de l'ensemble de ces données, le vaccin semble bien toléré.

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

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

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

---

<sup>14</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659> ; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185> ; Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, *et al.* Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2021;18(10):e1003769. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769> ; Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(24):2320-32. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>

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



La HAS considère que la mise à disposition de ce nouveau vaccin contre la Covid-19, basé sur l'utilisation d'une protéine recombinante, technologie ayant fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans la production d'anciens vaccins, peut constituer un outil supplémentaire et être utilisé dans la stratégie vaccinale.

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

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

**Toutefois, l'utilisation du vaccin Nuvaxovid doit être conditionnée par l'obtention rapide d'éléments permettant de présumer l'efficacité de ce vaccin sur les variants Delta et Omicron.** Faute de données d'efficacité en vie réelle, il conviendrait de disposer très rapidement de données *in vitro* évaluant l'effet neutralisant sur ces 2 variants des sérums de sujets vaccinés par NVX-Co2373.

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

#### ***Place du vaccin Nuvaxovid dans la campagne de rappel***

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

#### ***Interchangeabilité du vaccin Nuvaxovid***

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

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

#### ***Co-administration du vaccin Nuvaxovid et d'autres vaccins***

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

## **Recommandations particulières**

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

Dans l'attente de données complémentaires sur la protection conférée par une seule dose du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes ayant un antécédant d'infection par le SARS-CoV-2, la HAS recommande la réalisation d'un schéma de primovaccination complet à 2 doses chez ces personnes. Il

est recommandé de réaliser la vaccination au-delà d'un délai de 3 mois après l'infection, de préférence avec un délai proche de 6 mois.

### ***Chez la femme enceinte***

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

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

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

# Introduction

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

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27 novembre 2020 (1) qu'elle a actualisé le 2 mars 2021 (2). Elle a ensuite adapté ses recommandations compte tenu des autorisations de mise sur le marché et leur évolution, ainsi qu'à la disponibilité croissante des vaccins.

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

À ce jour, quatre vaccins contre la Covid-19 ont reçu une autorisation de mise sur le marché conditionnelle (AMMc) en Europe. Le vaccin Comirnaty de Pfizer/BioNTech (vaccin à ARNm BNT162b2) est le premier à avoir été approuvé par l'Agence européenne du médicament (EMA) le 21 décembre 2020 (3). Le vaccin Spikevax de Moderna (vaccin à ARNm-1273) a reçu une AMMc le 6 janvier 2021 (4), le vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca (vaccin à vecteur viral AZD1222) a reçu une AMMc le 29 janvier 2021 (5) et le vaccin Covid-19 Janssen développé par la firme Johnson & Johnson a obtenu une AMMc le 11 mars 2021 (6). Si ces quatre vaccins ont pu être commercialisés en Europe, les besoins en vaccins contre la Covid-19 restent très importants, partout dans le monde, car le virus continue de se propager et de nouveaux variants émergent dans le monde entier.

Le vaccin Nuvaxovid, développé par la firme Novavax, a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 20/12/2021 (7). Il s'agit d'un vaccin à protéine recombinante (vaccin NVX-CoV2373) qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 sauvage (souche Wuhan) associée à l'adjuvant Matrix-M. Il est indiqué en primovaccination pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

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

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

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la HAS a émis des recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner, adoptées par décision du 27

novembre 2020 (1) qu'elle a actualisées le 2 mars 2021 (2). Elle a ensuite adapté ses recommandations compte tenu des autorisations de mise sur le marché et leur évolution, ainsi que de la disponibilité croissante des vaccins.

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

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

La méthode de travail est indiquée en Annexe 1.

# 1. Informations générales sur le vaccin

## 1.1. Caractéristiques du vaccin

### 1.1.1. Classification

Le vaccin NVX-CoV2373 est composé de protéine Spike (S) recombinante du SARS-CoV-2, dans son intégralité, zone transmembranaire incluse. Produites dans des cellules d'insecte (issues de larves de la noctuelle américaine du maïs, *Spodoptera frugiperda*) infectées par un baculovirus recombinant, cette protéine est légèrement modifiée pour que le site de clivage polybasique entre les deux sous-unités de S soit stable. La protéine S reste ainsi immobilisée dans sa conformation de « pré-fusion » avec la cellule cible. Cette protéine recombinante est résistante à la protéolyse, a une haute affinité au récepteur humain hACE2 et est thermostable (9, 10).

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

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

### 1.1.2. Présentation et technique d'administration du vaccin

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

Chaque dose contient 5 microgrammes ( $\mu\text{g}$ ) de protéine Spike recombinante de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M contenant 50  $\mu\text{g}$  de *Quillaja saponaria molina*.

### 1.1.3. Conservation

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

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

## 1.2. Autorisation de mise sur le marché

### 1.2.1. Indications

Le vaccin Nuvaxovid est indiqué pour l'immunisation active afin de prévenir la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus.

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

### 1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

Le vaccin Nuvaxovid est administré par voie intramusculaire en un cycle de 2 doses de 0,5 mL chacune. Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 3 semaines après la première dose.

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

### 1.2.3. Contre-indications

Le vaccin Nuvaxovid est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du résumé des caractéristiques du produit (7).

### 1.2.4. Précautions d'emploi

#### Grossesse

Des données limitées existent sur l'utilisation de Nuvaxovid chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, la parturition ou le développement post-natal.

La prescription de Nuvaxovid peut être envisagée pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si Nuvaxovid est excrété dans le lait maternel.

Aucun effet chez les nouveau-nés ou nourrissons allaités n'est attendu dans la mesure où l'exposition systémique de la femme qui allaite à Nuvaxovid est négligeable.

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

#### Fertilité

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

### 1.2.5. Co-administration

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une sous-étude d'essai clinique (N = 400). La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque Nuvaxovid était administré en concomitance avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de cette observation est inconnue.

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

### 1.2.6. Interchangeabilité

Il n'existe aucune donnée disponible sur l'interchangeabilité de Nuvaxovid avec les autres vaccins contre la COVID-19 pour terminer le schéma de 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. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin NVXCoV2373

Le développement clinique du vaccin NVXCoV2373 repose essentiellement sur 5 essais cliniques contrôlés *versus* placebo, randomisés et en aveugle (Tableau 1) :

- **2019nCoV-101 (Partie 1)** : il s'agit de la première partie d'une étude de phase 1/2 conduite en Australie visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin sous-unitaire recombinant nanoparticulaire composé de la protéine Spike avec son domaine transmembranaire du virus SARS-CoV-2 chez des sujets sains âgés de 18 à 59 ans. Deux doses espacées de 3 à 4 semaines ont été administrées et plusieurs formulations, avec ou sans l'adjuvant à base de saponine (Matrix-M1), et plusieurs dosages ont été comparés. La période d'inclusion s'est déroulée entre le 26 mai 2020 et le 6 juin 2020. L'étude a inclus 131 participants et a fait l'objet d'une publication dans le *New England Journal of Medicine* (NEJM) en septembre 2020 (11).
- **2019nCoV-101 (Partie 2)** : il s'agit de la deuxième partie d'une étude de phase 1/2 conduite en Australie et aux États-Unis visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité d'un vaccin sous-unitaire recombinant nanoparticulaire composé de la protéine spike avec son domaine transmembranaire du virus SARS-CoV-2 chez des sujets sains âgés de 18 à 84 ans. Deux doses espacées de 3 à 4 semaines ont été administrées et plusieurs formulations avec ou sans l'adjuvant à base de saponine (Matrix-M1) et plusieurs dosages ont été comparés. La période d'inclusion s'est déroulée entre le 24 août 2020 et le 25 septembre 2020. L'étude a inclus 1 283 participants et a fait l'objet d'une publication en octobre 2021 (12).
- **2019nCoV-501** : il s'agit d'une étude de phase 2a/2b conduite en Afrique du Sud chez 4 408 participants âgés de 18 à 84 ans, y compris 244 personnes âgées de moins de 65 ans séropositives au VIH et dont l'infection est médicalement stable (exempts d'infections opportunistes, ayant une charge virale <1 000 copies/mL et sous traitement antirétroviral depuis au moins 8 semaines). Cette étude vise à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin NVX-CoV2373. Deux doses du vaccin NVXCoV2373 ont été administrées espacées de 3 à 4 semaines. La période d'inclusion s'est déroulée entre le 17 août 2020 et le 25 novembre 2020. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une publication dans le NEJM en mai 2021 (13).
- **2019nCoV-302** : il s'agit d'une étude de phase 3 conduite au Royaume-Uni chez 15 139 participants âgés de 18 à 84 ans. Cette étude vise à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin NVXCoV2373. Deux doses du vaccin NVXCoV2373 ont été administrées espacées de 3 à 4 semaines. Une cohorte de 431 participants a reçu en même temps que la première injection, une administration d'un vaccin antigrippal inactivé (14). La période d'inclusion s'est déroulée entre le 28 septembre 2020 et le 28 novembre 2020. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une publication dans le NEJM en juin 2021 (15).

- **2019nCoV-301** : il s'agit d'une étude de phase 3 conduite aux États-Unis et au Mexique chez 29 582 participants âgés de 18 ans et plus. Cette étude vise à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin NVXCoV2373. Deux doses du vaccin NVXCoV2373 ont été administrées espacées de 3 à 4 semaines. Une extension de l'étude auprès de 2 248 enfants de 12 à 18 ans est en cours, mais les résultats ne sont pas disponibles à ce jour. La période d'inclusion s'est déroulée entre le 27 décembre 2020 et le 18 février 2021. Les premiers résultats ont fait l'objet d'une publication dans le NEJM en décembre 2021 (16)

Les phases de recrutement des participants dans ces essais sont achevées et des premiers résultats de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité sont disponibles et présentés dans la suite du rapport. À ce jour, aucune donnée n'est disponible dans ces essais cliniques sur l'utilisation du vaccin en dose de rappel, mais les protocoles de trois de ces essais (2019nCoV-501, 2019nCoV-302 et 2019nCoV-301) permettront d'évaluer l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de l'administration d'une dose de rappel à distance de la primovaccination. En effet, les protocoles de ces essais prévoient une vaccination croisée en aveugle plusieurs mois après la deuxième dose de la primovaccination (à partir de 6 mois après la seconde dose dans l'essai 2019nCoV-501, à partir de 3 mois dans l'essai 2019nCoV-302 et à partir du 19 avril 2021 dans l'essai 2019nCoV-301 qui correspond à la date où le recueil de données de sécurité d'emploi était suffisant pour appuyer la demande d'autorisation d'utilisation en situation d'urgence), où les participants ayant reçu initialement le vaccin actif recevront une dose de placebo (essais 2019nCoV-302 et 2019nCoV-301) ou une dose de rappel de vaccin actif (2019nCoV-501) puis une dose de placebo à 3 à 4 semaines d'intervalle et les participants ayant reçu le placebo initialement recevront deux doses du vaccin actif à 3 à 4 semaines d'intervalle. Cette période de vaccination croisée en aveugle a déjà commencé dans les 3 essais, mais aucun calendrier de mise à disposition des résultats n'est disponible à ce jour.

**Le développement clinique du vaccin NVXCoV2373 repose essentiellement sur 5 essais cliniques contrôlés *versus* placebo, randomisés et en aveugle : deux essais de phase I/II en Australie et aux États-Unis (2019nCoV-101, parties 1 et 2), un essai de phase IIa/IIb en Afrique du Sud (2019nCoV-501) et deux essais de phase III au Royaume-Uni (2019nCoV-302), ainsi qu'au Mexique et aux États-Unis (2019nCoV-301).**

**En fonction des essais, les périodes d'inclusion s'étalent de mai 2020 à février 2021 et au total, plus de 50 000 participants âgés de 18 ans et plus ont été inclus. Les phases de recrutement des participants sont achevées pour les 5 essais et de premiers résultats de tolérance, d'immunogénicité et d'efficacité sont disponibles pour l'utilisation de ce vaccin en primovaccination. À ce jour, aucune donnée n'est disponible dans ces essais cliniques sur l'utilisation du vaccin en dose de rappel, mais les protocoles de trois de ces essais permettront à terme, de disposer de données pour les schémas homologues.**



**Tableau 1 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin NVXCoV2373**

Essai clinique	2019nCoV-101 (Partie 1)	2019nCoV-101 (Partie 2)	2019nCoV-501	2019nCoV-302	2019nCoV-301
<b>Pays</b>	Australie	Australie et États-Unis	Afrique du Sud	Royaume-Uni	États-Unis et Mexique
<b>Phase (type de données)</b>	Phase I (innocuité, immunogénicité)	Phase II (innocuité, immunogénicité)	Phase 2a/2b (innocuité, immunogénicité, efficacité)	Phase 3 (innocuité, immunogénicité, efficacité)	Phase 3 (innocuité, immunogénicité, efficacité)
<b>Population d'étude</b>	131 participants en bonne santé âgés de 18 à 59 ans	1 283 participants en bonne santé âgés de 18 à 84 ans	4 408 participants âgés de 18 à 84 ans, dont 244 participants séropositifs au VIH (population FAS)	15 139 participants âgés de 18 à 84 ans (population ITT)	29 582 participants âgés de 18 ans et plus (population ITT)
<b>Période d'inclusion</b>	Mai 2020 – Juin 2020	Août 2020 – Septembre 2020	Août 2020 – Novembre 2020	Septembre 2020 – Novembre 2020	Décembre 2020 – Février 2021
<b>Schéma vaccinal</b>	2 doses espacées de 3 à 4 semaines (plusieurs formulations évaluées)	2 doses espacées de 3 à 4 semaines (plusieurs formulations évaluées)	2 doses de NVXCoV2373 espacées de 3 à 4 semaines	2 doses de NVXCoV2373 espacées de 3 à 4 semaines (co-administration avec un vaccin antigrippal chez 431 participants)	2 doses de NVXCoV2373 espacées de 3 à 4 semaines
<b>Bras contrôle</b>	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
<b>Publication scientifique</b>	Keech <i>et al.</i> , 2020 (11)	Formica <i>et al.</i> , 2021 (12)	Shinde <i>et al.</i> , 2021 (13)	Heath <i>et al.</i> , 2021 (15) ; Toback <i>et al.</i> , 2021 (14)	Dunkle <i>et al.</i> , 2021 (16)

ITT : intention de traiter ; FAS : full analysis set

## 2.2. Données d'immunogénicité

### 2.2.1. Études pré-cliniques : immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 chez les primates non humains

Les études menées chez les primates non humains, montrent que le vaccin NVX-CoV2373 peut protéger le tractus respiratoire inférieur contre une infection pulmonaire et le tractus supérieur contre une réplication virale (cf. Annexe 2).

Ces résultats témoignent d'une immunité dite « stérilisante ».

### 2.2.2. Justification du choix du schéma vaccinal

Les données qui ont conduit à la sélection du schéma vaccinal chez l'adulte ont été fournies par l'essai clinique 2019nCoV-101 Partie 2 (12) (cf. Tableau 1). Le détail des réponses en IgG anti-spike, en anticorps neutralisants et immunité cellulaire est fourni en Annexe 3.

Les données d'immunogénicité chez des adultes de 18 à 84 ans, ont permis de retenir le schéma à 2 doses de 5- $\mu$ g NVX-CoV2373 administrées à 21 jours d'intervalle pour les études de développement ultérieures.

### 2.2.3. Études de phase II et III

L'immunogénicité du vaccin 5- $\mu$ g NVX-CoV2373 avec l'adjuvant Matrix-M1 a été évaluée dans les études cliniques 2019nCoV-501 et 2019nCoV-302.

#### 2.2.3.1. Étude clinique 2019nCoV-501

L'étude clinique 2019nCoV-501 est décrite dans le Tableau 1 (13). Elle permet d'étudier l'immunogénicité selon le statut VIH. Le vaccin NVX-CoV2373, administré dans un schéma à 2 doses à 21 jours d'intervalle (+ 7 jours), induit des réponses immunes robustes (IgG anti-protéine S et anticorps neutralisants) à la fois chez des participants HIV-négatifs et positifs (répondant aux critères d'inclusion de l'étude) (cf. Annexe 4).

Pour les participants séronégatifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion, les réponses immunes étaient approximativement 2 fois plus importantes chez les sujets HIV-négatifs que chez les sujets HIV-positifs mais ces réponses étaient comparables quand les sujets de ces 2 groupes étaient séropositifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion, laissant indiquer qu'une infection antérieure par le SARS-CoV-2 permet aux sujets HIV-positifs (répondant aux critères d'inclusion de l'étude) d'élaborer une réponse immune comparable à celle des sujets HIV-négatifs.

#### 2.2.3.2. Étude 2019nCoV-302

L'étude 2019nCoV-302 est un essai de phase 3, décrit dans le Tableau 1 (14, 15). Les évaluations immunologiques ont été effectuées chez environ 900 participants.

Un schéma à 2 doses du vaccin NVX-CoV2373, administrées à 21 jours d'intervalle (+ 7 jours), induit des réponses immunitaires robustes (IgG anti-protéine S et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 84 ans. Les niveaux de réponse sont plus élevés dans la cohorte des sujets âgés de 18 à 64 ans, par rapport à la cohorte des sujets âgés de 65 à 84 ans, mais avec des taux de séroconversion élevés de façon similaire dans les 2 groupes d'âge (cf. Annexe 5).

### 2.2.3.3. Etude 2019nCoV-302, Seasonal Influenza Vaccine Substudy

Une sous-étude de co-administration du vaccin grippal saisonnier avec le vaccin NVX-CoV2373 a été menée chez les 400 premiers participants de l'étude 2019nCoV-302. Ils recevaient un vaccin grippal à J0 dans le deltoïde opposé au vaccin NVX-CoV2373. Un vaccin quadrivalent sans adjuvant produit sur milieu cellulaire (Flucelvax®, Seqirus) était administré aux sujets de 18 à 64 ans et un vaccin trivalent adjuvé (Fluad®, Seqirus) aux sujets de plus de 65 ans (14). Les résultats sont décrits en Annexe 6.

La réponse humorale à l'un des 2 vaccins grippaux n'était pas affectée par la co-administration du vaccin NVX-CoV2372, comme évalué par les dosages à J21, même s'il faut être prudent dans la généralisation de cette observation au vaccin grippal adjuvé trivalent, à cause du faible effectif de l'échantillon (16 sujets) (Annexe 5). La co-administration d'un vaccin grippal saisonnier à J0 chez un sous-groupe de l'étude clinique 2019nCoV-302 a montré qu'il n'y avait pas d'effet statistiquement significatif du vaccin NVX-CoV2373 sur la réponse immunitaire antigrippale évaluée par les MGT HAI vis-à-vis des 4 souches grippales vaccinales à J21.

Dans une analyse post-hoc, la réponse IgG anti-protéine S à J35 est diminuée d'à peu près 30 % par rapport aux participants qui n'ont pas reçu une co-administration de vaccin grippal à J0. Cependant, les taux de séroconversion sont restés similaires. Cet effet a également été observé chez les participants âgés de 18 à 64 ans mais chez les participants âgés de 65 à 84 ans, les données sont peu interprétables du fait d'un trop faible effectif dans ce groupe d'âge, même si les réponses IgG anti-protéine S étaient élevées dans ce groupe. La signification clinique de cette observation est inconnue.

### 2.2.3.4. Etude 2019nCoV-101 Partie 2: immunogénicité et tolérance d'une dose de rappel

Un essai de phase 2 publié en *pre-print* (17) a évalué la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel avec le vaccin NVX-CoV2373 chez des adultes sains âgés de 18 à 84 ans, environ 6 mois après une primovaccination avec 2 doses avec ce même vaccin. Les participants provenaient de l'essai 2019nCoV-101 décrit dans l'Annexe 13. Les résultats préliminaires de cet essai ont montré une augmentation des moyennes géométriques de titres (MGT) des IgG d'une dose de rappel de Nuvaxovid après 6 mois d'une primovaccination. Pour la souche ancestrale, les MGT des IgG sont passés de 43 905 (à J35) à 204 367 après la dose de rappel (à J217). Les titres étaient environ 96 fois plus élevés qu'avant la dose de rappel.

**Concernant les variants Delta et Omicron, les titres du test d'inhibition de la liaison au récepteur hACE2 ont augmenté d'un facteur 24,4 et 20,1 respectivement (entre le préboost et après la dose de rappel). L'activité IgG anti-spike recombinant a augmenté d'un facteur 92,5 et 73,5 pour Delta et Omicron.**

Cette étude présente quelques limites : un échantillon limité de participants, une absence d'évaluation de l'efficacité clinique de la dose de rappel, une absence de données sur l'activité neutralisante vis-à-vis des variants Delta et Omicron. Par ailleurs, il faut faire preuve de prudence en comparant les souches des titres d'anticorps dans la mesure où les corrélations avec l'efficacité clinique peut varier selon les souches.

Des réponses immunitaires robustes sont conférées par la primovaccination complète avec deux doses de Nuvaxovid (anti-protéine S et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 84 ans. Les niveaux de réponse sont plus élevés dans la cohorte des sujets âgés de 18 à 64 ans, par rapport à la cohorte des sujets âgés de 65 à 84 ans, mais avec des taux de séroconversion élevés de façon similaire dans les 2 groupes d'âge.

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une sous-étude d'essai clinique (N = 400). La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était environ 30 % plus faible lorsque Nuvaxovid était administré concomitamment à un vaccin inactivé contre la grippe, mais les taux de séroconversion sont restés similaires et la signification clinique de cette observation est inconnue.

Dans une étude de phase 2, chez des adultes sains âgés de 18 à 84 ans, l'administration d'une dose de rappel homologue environ 6 mois après une primovaccination avec le vaccin NVX-CoV2373 entraîne une augmentation des réponses immunitaires vis-à-vis de la souche ancestrale du SARS-CoV-2 mais également vis-à-vis des variants notamment Omicron.

## 2.3. Données d'efficacité

Les données d'efficacité sont issues des essais 2019nCoV-501 (Afrique du Sud) (13), 2019nCoV-302 (Royaume-Uni) (14, 15) et 2019nCoV-301 (États-Unis et Mexique) (16).

Ces essais cliniques étant menés dans des contextes épidémiologiques différents (prédominance du variant Alpha, du variant Beta, etc.) et au sein de populations variées (avec ou sans comorbidités augmentant les risques de formes sévères de Covid-19), les estimations de l'efficacité sont ainsi complémentaires.

Par ailleurs, les méthodologies similaires employées dans ces essais pour estimer l'efficacité vaccinale facilitent l'interprétation des résultats. En particulier, l'analyse principale de l'efficacité dans ces essais a été conduite sur la population *Per Protocol* (PP-EFF), c'est-à-dire l'ensemble des participants séro-négatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole. Lorsque la situation le permettait, des analyses complémentaires ont également été réalisées sur une deuxième population *Per Protocol* (PP-EFF-2) incluant cette fois les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion. À noter que la description de la population d'étude dans les trois essais est réalisée sur la population ITT (*Intention To Treat*) ou FAS (*Full Analysis Set*), qui correspond à l'ensemble de la population randomisée (population ITT) qui a reçu au moins une dose (population FAS), indépendamment des déviations au protocole et du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion.

**Dans les trois essais cliniques, le critère de jugement principal était la survenue de formes symptomatiques de Covid-19 confirmée par RT-PCR survenant à partir de 7 jours après la deuxième injection.** Les définitions de la sévérité des cas de Covid-19 (formes légères, modérées ou sévères) étaient superposables dans les trois essais et basées sur les recommandations de la *Food and Drug Administration* (18). Elle était basée sur un algorithme commun entre les essais 2019nCoV-501 et 2019nCoV-302 (Annexe 7) et un algorithme très similaire (Annexe 8), avec un examen complémentaire des cas de formes sévères par un comité d'experts indépendants dans l'essai 2019nCoV-301.

### 2.3.1. Données issues de l'essai 2019nCoV-302 (Royaume-Uni)

#### 2.3.1.1. Description de la population d'étude

La population ITT (*Intention To Treat*) était composée de 15 139 participants, dont 7 569 dans le groupe vaccin et 7 570 dans le groupe placebo (14, 15) (Tableau 2). Les caractéristiques démographiques et cliniques des participants à l'inclusion étaient bien équilibrées entre les groupes vaccin et placebo : 51 % des participants étaient des hommes, 27 % étaient âgés de 65 à 84 ans. Au total, 44,7 % des participants étaient atteints d'au moins une des comorbidités considérées par les autorités sanitaires comme associées à un risque accru de progression vers une Covid-19 grave (obésité ou maladies respiratoires chroniques, cardiaques, rénales, neurologiques, hépatiques, ou affectant le système immunitaire, sans distinction).

**Tableau 2 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-302, population ITT) d'après Heath *et al.*, 2021 et Toback *et al.*, 2021 (14, 15)**

Caractéristiques	NVXCoV2373 (N = 7 569), n (%)	Placebo (N = 7 570) n (%)	Total (N = 15 139) n (%)
<b>Âge</b>			
Moyenne (écart-type)	53,1 (14,92)	53,2 (14,90)	53,1 (14,91)
18 à 64 ans	5 503 (72,7)	5 511 (72,8)	11 014 (72,8)
65 ans à 84 ans	2 066 (27,3)	2 059 (27,2)	4 125 (27,2)
<b>Sexe</b>			
Hommes	3 890 (51,4)	3 918 (51,8)	7 808 (51,6)
Femmes	3 679 (48,6)	3 652 (48,2)	7 331 (48,4)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (écart-type)	27,53 (5,4)	27,76 (5,7)	27,65 (5,6)
> 30 kg/m <sup>2</sup> (obésité)	1 943 (25,7)	2 034 (26,9)	3 977 (26,3)
<b>Comorbidités</b>			
Comorbidités sans distinction	3 368 (44,5)	3 399 (44,9)	6 767 (44,7)
<b>Co-administration avec le vaccin antigrippal</b>			
Tous les participants	217 (2,9)	214 (2,8)	431 (2,8)

### 2.3.1.2. Principaux résultats d'efficacité

La date de point pour l'analyse finale de l'efficacité était le 29 janvier 2021 (médiane de suivi de 56 jours après la seconde dose). Parmi les 14 039 participants dans la population *Per Protocol*, 106 cas de Covid-19 virologiquement confirmés sont survenus à partir de 7 jours après la seconde dose, dont 10 personnes du groupe vaccin et 96 du groupe placebo, soit une efficacité du vaccin de 89,7 % [80,2 ; 89,03] (Figure 1). Une efficacité similaire a été mise en évidence chez les participants âgés de 65 à 84 ans (EV=88,9 % [20,2, 99,7]) et chez ceux atteints de comorbidités à l'inclusion (EV = 90,9 % [70,4, 97,2]) (Tableau 3).

Sur les 106 cas de Covid-19 survenus au cours de la période d'étude (délai médian de suivi de 76 jours), 66 étaient causés par le variant Alpha (B.1.17), cet essai ayant été initié pendant la période où ce variant commençait à circuler plus largement. L'efficacité du vaccin a été estimée à 86,3 % [71,3 ; 93,5] contre le variant Alpha et à 96,4 % [73,8 ; 99,5] sur les autres souches virales (sans distinction). À titre indicatif, dans l'essai COV002 de phase II/III conduit au Royaume-Uni à une période proche (entre mai 2020 et janvier 2021), l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria) sur les formes symptomatiques de Covid-19 avait été estimée à 70,4 % [43,6 ; 84,5] contre le variant Alpha et à 81,5 % [67,9 ; 89,4] sur les autres souches virales (19).

Parmi les 10 cas de Covid-19 survenus dans le groupe vaccin, aucune forme sévère et 9 formes modérées (*versus* 5 et 63 dans le groupe placebo, respectivement) ont été identifiées, soit une efficacité sur les formes modérées à sévères estimées à 86,9 % [73,7 ; 93,5].

Dans la cohorte de participants qui ont reçu une dose de vaccin antigrippal inactivé (N = 386) en parallèle de leur première injection, une efficacité de 74,8 % [-19,7 ; 94,7] a été constatée, mais ce résultat doit être interprété avec précaution compte tenu de la puissance statistique limitée de cette analyse.

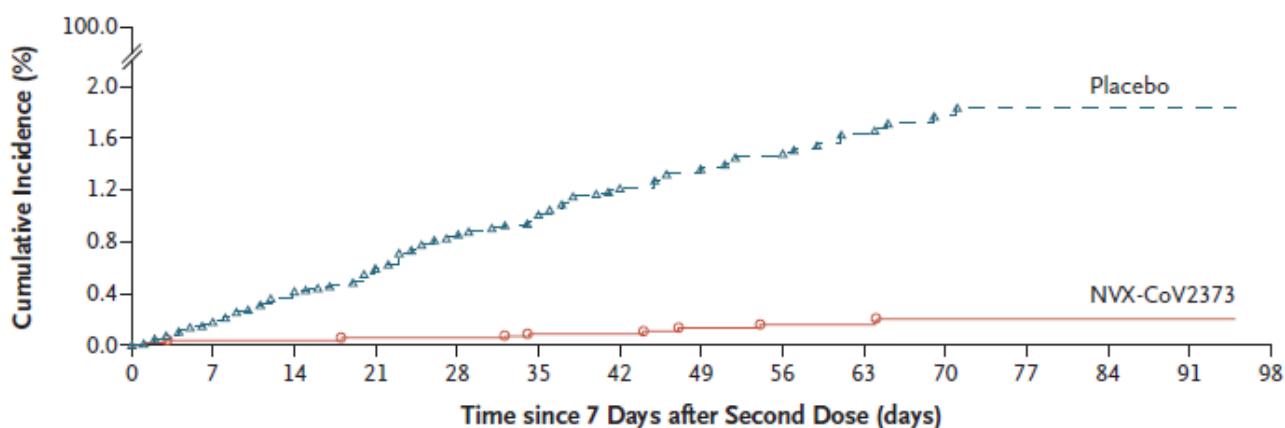


Figure 1 : Incidence cumulée des cas de Covid-19 survenus à partir de 7 jours après la seconde injection (2019nCoV-302, population ITT) d'après Heath *et al.*, 2021 et Toback *et al.*, 2021 (14, 15)

Tableau 3 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-302) d'après Heath *et al.*, 2021 et Toback *et al.*, 2021 (14, 15)

Population d'étude	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité vaccinale
	n / N	TI <sup>a</sup> (IC95 %)	n / N	TI <sup>a</sup> (IC95 %)	EV (IC95 %)
<b>Analyse principale, date de point au 29 janvier 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Tous les participants	10 / 7 020	6,5 (3,3 ; 12,9)	96 / 7 019	63,4 (45,2 ; 89,0)	89,7 (80,2 ; 94,6)
Participants de 18 à 64 ans	9 / 5 067	12,3 (6,4 ; 23,9)	87 / 5 062	120 (94,9 ; 152)	89,8 (79,7 ; 94,9)
Participants de 65 à 84 ans	1 / 1 953	—	9 / 1 957	—	88,9 (20,2 ; 99,7)
Participants sans comorbidités	7 / 3 903	7,9 (3,5 ; 17,9)	63 / 3 876	72,0 (46,4 ; 111)	89,1 (76,2 ; 95,0)
Participants avec comorbidités	3 / 3 117	4,7 (1,4 ; 15,4)	33 / 3 143	51,8 (29,5 ; 90,9)	90,9 (70,4 ; 97,2)
<b>Efficacité selon le type de variant au SARS-CoV-2, date de point au 29 janvier 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Variant Alpha (B.1.17)	8 / 7 020	4,9 (2,3 ; 10,5)	58 / 7 019	36,1 (23,2 ; 56,3)	86,3 (71,3 ; 93,5)
Autres souches <sup>b</sup>	1 / 7 020	0,4 (0,1 ; 3,8)	28 / 7 019	12,2 (4,2 ; 34,9)	96,4 (73,8 ; 99,5)
<b>Efficacité selon la sévérité, date de point au 29 janvier 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Formes légères	1 / 7 020	—	23 / 7 019	—	—
Formes modérées à sévères	9 / 7 020	—	68 / 7 019	—	86,9 (73,7 ; 93,5)
Formes sévères	0 / 7 020	—	5 / 7 019	—	100,0 (-8,7 ; 100,0)
<b>Efficacité en cas de co-administration d'un vaccin antigrippal, date de point au 29 janvier 2021 (analyse finale)</b>					
Tous les participants	2 / 191	70,4 (9,5 ; 523)	8 / 195	79,6 (109 ; 711)	74,8 (-19,7 ; 94,7)
Participants de 18 à 64 ans	1 / 178	29,7 (4,2 ; 211)	8 / 182	238 (118 ; 479)	87,5 (-0,2 ; 98,4)
Participants de 65 à 84 ans	1 / 13	—	0 / 13	—	—

<sup>a</sup> Taux moyen d'incidence de la maladie par an sur 1 000 personnes ; <sup>b</sup> Les données de séquençage étaient disponibles pour 95 des 106 cas (90 %). Parmi ceux-ci, 66 cas (69 %) ont été identifiés comme étant le variant alpha, et les autres cas étaient classés en non-alpha (aucun séquençage supplémentaire n'a été effectué sur les échantillons testés négatifs pour le variant Alpha).

## 2.3.2. Données issues de l'essai 2019nCoV-501 (Afrique du Sud)

### 2.3.2.1. Description de la population d'étude

Au total, 4 408 participants ont été randomisés et ont reçu au moins une injection (population FAS, pour *Full Analysis Set*), dont 2 211 dans le groupe vaccin et 2 197 dans le groupe placebo (13) (Tableau 4). Parmi ces participants, 244 (5,5 %) étaient séropositifs au VIH et 1 505 étaient séropositifs au SARS-CoV-2 (34,1 %), ces derniers n'ayant pas été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité (PP-EFF), mais l'ayant été dans les analyses complémentaires (PP-EFF-2).

Parmi les participants, 4 224 avaient entre 18 et 64 ans (environ 95 %) et 184 étaient âgés de 65 ans et plus. La population d'étude comportait un peu plus d'hommes que de femmes (57,2 % et 42,8 %, respectivement). L'indice de masse corporelle moyen était de 25,02 kg/m<sup>2</sup>. À l'inclusion, près d'un quart des participants (23,0 %) présentaient une ou plusieurs comorbidités considérées par les investigateurs comme associées à un risque accru de progression vers une Covid-19 grave. Les comorbidités les plus courantes étaient l'obésité définie par un IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> (20,0 %), l'hypertension (5,7 %) et le diabète de type 2 (1,6 %).

Tableau 4 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-501, population FAS) d'après Shinde *et al.*, 2021 (13)

Caractéristiques	NVXCoV2373 (N = 2 211) n (%)	Placebo (N = 2 197) n (%)	Total (N = 4 408) n (%)
<b>Statut sérologique</b>			
Séropositif au VIH	122 (5,5)	122 (5,6)	244 (5,5)
Séropositif au SARS-CoV-2	735 (33,2)	770 (35,0)	1505 (34,1)
<b>Âge</b>			
Moyenne (écart-type)	31,9 (12,9)	32,1 (13,1)	32,0 (13,0)
18 à 64 ans	2 119 (95,8)	2 105 (95,8)	4 224 (95,8)
65 ans et plus	92 (4,2)	92 (4,2)	184 (4,2)
<b>Sexe</b>			
Hommes	1 254 (56,7)	1 268 (57,7)	2 522 (57,2)
Femmes	957 (43,3)	929 (42,3)	1 886 (42,8)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (écart-type)	25,02 (5,8)	25,02 (5,9)	25,02 (5,8)
> 30 kg/m <sup>2</sup> (obésité)	446 (20,2)	436 (19,8)	882 (20,0)
<b>Comorbidités</b>			
Comorbidités sans distinction	519 (23,5)	495 (22,5)	1 014 (23,0)
Hypertension	132 (6,0)	121 (5,5)	253 (5,7)
Diabète de type 2	33 (1,5)	39 (1,8)	72 (1,6)



### 2.3.2.2. Principaux résultats d'efficacité

L'analyse principale de l'efficacité a été réalisée sur la population PP-EFF qui correspond aux 2 770 participants randomisés séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion et qui n'ont pas eu de déviation majeure au protocole (Tableau 5). La date de point pour l'analyse finale de l'efficacité est le 23 février 2021 (médiane de suivi de 105 jours après la seconde dose), alors que 147 cas de Covid-19 avaient été identifiés, 51 dans le groupe vaccin et chez 96 dans le groupe placebo. Une analyse intermédiaire a été réalisée à partir des 44 premiers cas survenus au 18 janvier 2021 (13). Au cours de la période d'étude, le variant Beta (B.1.351), caractérisé par sa capacité à échapper au système immunitaire, était largement prédominant en Afrique du Sud et représentait plus de 90 % des cas identifiés dans l'essai.

Les résultats de l'analyse principale de cet essai confirment l'efficacité du schéma à deux doses du vaccin Nuvaxovid espacées de 3 à 4 semaines d'intervalle contre la survenue à partir de 7 jours après la seconde dose de formes symptomatiques de Covid-19 confirmées biologiquement, malgré la prédominance du variant Beta au cours de la période d'étude (EV=48,6 % [28,4 ; 63,1]). De façon intéressante, une efficacité significative similaire a été observée chez les personnes séropositives au SARS-CoV-2 à l'inclusion (EV=54,5 % [11,1 ; 76,7]), mettant ainsi en évidence un risque d'infection par le variant Beta chez des personnes pourtant antérieurement infectées par d'autres souches du SARS-CoV-2 et que le fait d'avoir été infecté auparavant n'améliore pas la protection conférée par la vaccination.

Tableau 5 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-501) d'après Shinde *et al.*, 2021 (13)

Population d'étude	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité vaccinale
	n / N	% (IC95 %)	n / N	% (IC95 %)	EV (IC95 %)
<b>Analyse principale, date de point au 23 février 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Tous les participants	51 / 1408	3,6 (2,7 ; 4,7)	96 / 1362	7,1 (5,7 ; 8,5)	48,6 (28,4 ; 63,1)
<b>Efficacité selon le statut sérologique au SARS-CoV-2, date de point au 23 février 2021 (analyse finale, PP-EFF2)</b>					
Séronégatifs au SARS-CoV-2	51 / 1408	3,6 (2,7 ; 4,7)	96 / 1362	7,1 (5,7 ; 8,5)	48,6 (28,4 ; 63,1)
Séropositifs au SARS-CoV-2	12 / 531	2,3 (1,2 ; 3,9)	27 / 544	5,0 (3,3 ; 7,1)	54,5 (11,1 ; 76,7)
<b>Efficacité sur le variant Beta, date de point au 18 janvier 2021 (analyse intermédiaire, PP-EFF)</b>					
Tous les participants	14 / 1375	1,0 (0,6 ; 1,7)	24 / 1327	1,8 (1,2 ; 2,7)	43,0 (-9,8 ; 70,4)
Séronégatifs au VIH	11 / 1281	0,7 (0,4 ; 1,5)	22 / 1255	1,8 (1,1 ; 2,6)	51,0 (-0,6 ; 76,1)
<b>Efficacité selon le statut sérologique au VIH, date de point au 23 février 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Séronégatifs au VIH	41 / 1331	3,1 (2,2 ; 4,2)	89 / 1289	6,9 (5,6 ; 8,4)	55,4 (35,9 ; 68,9)
Séropositifs au VIH	10 / 77	13,0 (6,4 ; 22,6)	7 / 73	9,6 (3,9 ; 18,8)	-35,4 (-236,0 ; 45,6)
<b>Efficacité selon la sévérité, date de point au 23 février 2021 (analyse finale, PP-EFF)</b>					
Formes légères	11 / 1408	0,8 (0,4 ; 1,4)	34 / 1362	2,5 (1,7 ; 3,5)	68,7 (38,5 ; 84,1)
Formes modérées	40 / 1408	2,8 (2,0 ; 3,8)	57 / 1362	4,2 (3,2 ; 5,4)	32,1 (-1,0 ; 54,4)
Formes sévères	0 / 1408	0,0 (0,0 ; 0,3)	5 / 1362	0,4 (0,1 ; 0,9)	100,0 (-5,6 ; 100,0)

Les analyses intermédiaires conduites à partir des 44 premiers cas survenus au 18 janvier 2021 ont évalué l'efficacité du vaccin spécifiquement contre le variant Beta. Sur les 41 cas pour lesquels l'information sur le type de souche virale était disponible au moment de l'analyse intermédiaire (39 %), le variant B.1.351 a été identifié dans 38 cas, soit 93 % des cas, ce qui correspond à l'incidence nationale au cours de la même période (13). Malgré une puissance statistique limitée, l'efficacité contre le variant Beta est estimée à 43,0 % [-9,8 ; 70,4], soit une efficacité du même ordre de grandeur que dans l'analyse principale. De façon intéressante, dans d'autres essais conduits en parallèle en Afrique du Sud où la proportion de cas liés au variant Beta était d'environ 95 %, l'efficacité du vaccin Ad26.COVS.2.S (vaccin Covid-19 Janssen, essai ENSEMBLE) sur les formes modérées à sévères avait été estimée à 52,0 % [30,26 ; 67,44] (20), et l'efficacité du vaccin ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria) sur les formes légères à modérées de Covid-19 avait été estimée à 22 % [-50 ; 60] dans un essai de phase 2 (21).

La puissance statistique de l'étude n'a pas permis de confirmer l'efficacité du vaccin chez les personnes infectées par le VIH qui représentaient environ 5 % de la population d'étude (EV=-35,4 % [-236,0 ; 45,6]), et limite l'interprétation des résultats dans cette population (10 cas dans le groupe vaccin, 7 cas dans le groupe placebo). De la même manière, les analyses de l'efficacité en fonction de la sévérité doivent être interprétées avec précaution compte tenu du nombre de cas limité survenus au cours de la période d'étude : sur les 5 cas de formes sévères de Covid-19 identifiés, tous sont survenus dans le groupe placebo (EV=100,0 % [-5,6 ; 100,0]), sur les 97 cas de formes modérées, 40 étaient dans le groupe vaccin (EV=32,1 % [-1,0 ; 54,4]) et sur 45 cas de formes légères, 11 sont survenus dans le groupe vaccin (EV=68,7 % [38,5 ; 84,1]).

### 2.3.3. Données issues de l'essai 2019nCoV-301 (Mexique et États-Unis)

#### 2.3.3.1. Description de la population d'étude

Parmi les 29 582 participants qui ont reçu au moins une dose de NVX-CoV2373 (19 714) ou de placebo (9 868) dans l'ensemble d'analyse complet (FAS) (16) (Tableau 4), 209 (0,8 %) étaient séropositifs au VIH et 1 915 (6,5 %) étaient séropositifs au SARS-CoV-2, ces derniers n'ayant pas été inclus dans l'analyse principale de l'efficacité (PP-EFF).

La grande majorité des participants résidait aux États-Unis (94,0 %) et 1 764 personnes étaient au Mexique (6,0 %). Les caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion étaient bien réparties entre les groupes vaccin et placebo : 47,8 % des participants étaient des femmes et l'âge moyen était de 47 ans (écart-type : 15 ans), avec 3 715 participants âgés de 65 ans et plus (12,6 %). L'âge moyen était de 47 ans (écart-type de 15 ans) et 12,6 % étaient âgés de 65 ans et plus. Les comorbidités les plus fréquentes au sein de la population d'étude étaient l'obésité (37,3 %), les maladies pulmonaires chroniques (14,1 %) et le diabète de type 2 (7,9 %).

**Tableau 6 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-301, population FAS) d'après Dunkle *et al.*, 2021 (16)**

Caractéristiques	NVXCoV2373 (N = 19 714) n (%)	Placebo (N = 9 868) n (%)	Total (N = 29 582) n (%)
<b>Statut sérologique</b>			
Séropositif au VIH	148 (0.8)	61 (0.6)	209 (0.7)
Séropositif au SARS-CoV-2	1240 (6.3)	675 (6.9)	1915 (6.5)
<b>Pays</b>			
États-Unis	18540 (94.0)	9278 (94.0)	27818 (94.0)
Mexique	1174 (6.0)	590 (6.0)	1764 (6.0)
<b>Âge</b>			
Moyenne (écart-type)	46.5 (15.1)	46.8 (15.0)	46.6 (15.0)
18 à 64 ans	17237 (87.4)	8630 (87.5)	25 867 (87.4 %)
65 ans et plus	2477 (12.6)	1238 (12.5)	3715 (12.6)
<b>Sexe</b>			
Hommes	10404 (52.8)	5043 (51.1)	15447 (52.2)
Femmes	9310 (47.2)	4825 (48.9)	14135 (47.8)
<b>Indice de masse corporelle (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Moyenne (écart-type)	29.1 (6.80)	29.1 (6.68)	29.1 (6.76)
> 30 kg/m <sup>2</sup> (obésité)	7332 (37.2)	3715 (37.6)	11047 (37.3 %)
<b>Comorbidités</b>			
Maladie rénale chronique	131 (0.7)	59 (0.6)	190 (0.6)
Maladie pulmonaire chronique	2741 (13.9)	1438 (14.6)	4179 (14.1)
Maladie cardiovasculaire	223 (1.1)	120 (1.2)	343 (1.2)
Diabète de type 2	1516 (7.7)	814 (8.2)	2330 (7.9)

### 2.3.3.2. Principaux résultats d'efficacité

Parmi les 25 452 participants au PP-EFF suivis jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 2021, 77 cas de Covid-19 sont survenus (taux d'incidence de 34,0 cas pour 1000 personnes-années [20,7 ; 55,9] dans le groupe placebo et de 3,3 cas pour 1000 personnes-années [1,6 ; 6,9] dans le groupe vaccin) (16) (Tableau 7). Les 14 cas survenus dans le groupe vaccin et les 63 cas survenus dans le groupe placebo permettent d'estimer l'efficacité vaccinale globale à 90,4 % [82,9 ; 94,6].

Le temps de suivi moyen après la seconde dose était de 64 jours dans le groupe vaccin et de 58 jours dans le groupe placebo dans l'analyse principale et l'incidence cumulée représentée sur la Figure 2 suggère que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection.

**Tableau 7 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-301) d'après Dunkle *et al.*, 2021 (16)**

Population d'étude	Groupe vaccin		Groupe placebo		Efficacité vaccinale
	n / N	TI <sup>a</sup> (IC95 %)	n / N	TI <sup>a</sup> (IC95 %)	EV (IC95 %)
<b>Population PP-EFF, date de point au 1er juin 2021 (analyse finale)</b>					
Tous les participants	14 / 17312	3.3 (1.6, 6.9)	63 / 8140	34.0 (20.7 ; 55.9)	90.4 (82.9, 94.6)
États-Unis	14 / 16294	—	62 / 7638	—	90.4 (82.8, 94.6)
Mexique	0 / 1018	—	1 / 502	—	100.0 (-1791, 100.0)
18 à 64 ans	12 / 15264	—	61 / 7194	—	91.5 (84.2, 95.4)
65 à 84 ans	2 / 2048	—	2 / 946	—	57.5 (-486.9, 96.92)
Participants sans comorbidités	7 / 9203	3.5 (1.2, 10.9)	29 / 4230	35.0 (17.3, 70.9)	89.9 (77.1, 95.6)
Participants avec comorbidités	7 / 8109	3.1 (1.1, 9.0)	34 / 3910	33.5 (16.6, 67.4)	90.8 (79.2, 95.9)
<b>Efficacité sur le type de souche virale, date de point au 1er juin 2021 (analyse finale)</b>					
Non classées VOC/VOI	0 / 17312	0.0 (0.0, 1.3)	10 / 8140	7.8 (3.8, 14.4)	100.0 (80.8, 100.0)
Classées VOC/VOI	6 / 17312	1.3 (0.4, 4.1)	38 / 8140	19.3 (9.6, 38.6)	93.2 (83.9, 97.1)
Variant Alpha (B.1.17)	4 / 17312	1.4 (0.5, 3.6)	27 / 8140	21.2 (14.5, 30.8)	93.6 (81.7, 97.8)
<b>Efficacité selon la sévérité, date de point au 1er juin 2021 (analyse finale)</b>					
Formes légères	14 / 17312	—	49 / 8140	—	—
Formes modérées	0 / 17312	—	10 / 8140	—	—
Formes sévères	0 / 17312	—	4 / 8140	—	—
Formes modérées à sévères	0 / 17312	—	14 / 8140	—	100.0 (87.0, 100.0)

<sup>a</sup> Taux moyen d'incidence de la maladie par an sur 1000 personnes

L'efficacité était similaire chez les participants atteints de comorbidités (EV=90,8 [79,2, 95,9]) et chez ceux atteints par des souches classées VOC/VOI (EV=93,2 % [83,9 ; 97,1]), en particulier le variant Alpha qui était le variant le plus fréquemment retrouvé (31 cas sur 61, soit 51 % des VOC/VOI). Les données de séquençage étaient disponibles pour 61 des 77 cas (79 %).

La puissance statistique de l'étude était insuffisante pour permettre d'étudier précisément l'efficacité vaccinale chez les participants du Mexique ou chez les personnes âgées de 65 à 84 ans, ces résultats doivent donc être interprétés avec précaution.

Tous les cas survenus dans le groupe vaccin étaient des formes légères et respectivement 10 et 4 formes modérées et sévères sont survenues dans le groupe placebo, soit une efficacité contre les formes modérées à sévères de 100 % [87,0 à 100,0].

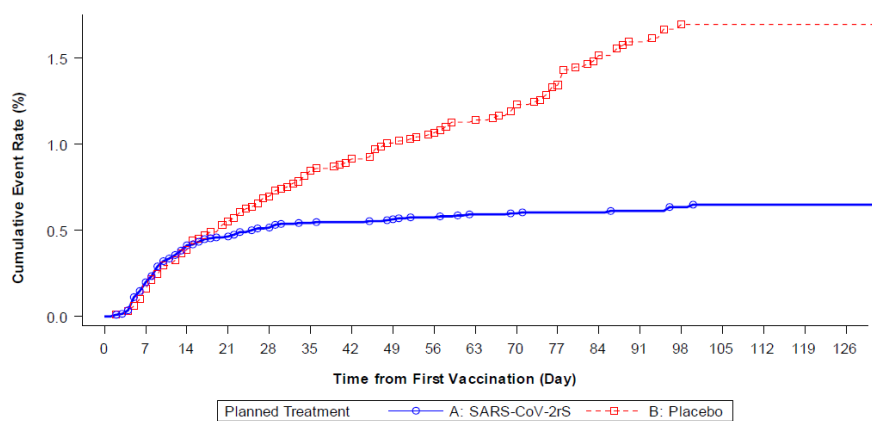


Figure 2 : Incidence cumulée des cas de Covid-19 survenus à partir de la première infection (2019nCoV-301, population FAS) d'après Dunkle *et al.*, 2021 (16)

Les données d'efficacité disponibles pour le vaccin Nuvaxovid sont issues de 3 essais pivots : un essai de phase 2a/2b en Afrique du Sud (2019nCoV-501), un essai de phase 3 au Royaume-Uni (2019nCoV-302) et un essai de phase 3 aux États-Unis et au Mexique (2019nCoV-301). Ces données ayant été obtenues dans des contextes épidémiologiques différents, au sein de populations variées, et selon des méthodologies similaires, elles apportent des informations complémentaires sur l'efficacité du schéma à 2 doses espacées de 3 à 4 semaines d'intervalle du vaccin Nuvaxovid dans la prévention des formes symptomatiques de Covid-19.

Au Royaume-Uni, l'efficacité sur les formes symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 89,7 % [80,2, 94,6] dans l'analyse principale portant sur 14 039 participants et une efficacité similaire a été mise en évidence chez les participants âgés de 65 à 84 ans (EV=88,9 % [20,2, 99,7]) et chez ceux atteints de comorbidités à l'inclusion (EV=90,9 % [70,4, 97,2]). L'efficacité du vaccin a été estimée à 86,9 % [71,3 ; 93,5] contre le variant Alpha, largement prédominant au cours de la période d'étude. La puissance statistique était limitée pour la cohorte de participants qui ont reçu une dose de vaccin antigrippal inactivé en parallèle de leur première injection (N = 386), le résultat de l'analyse d'efficacité (EV=74,8% [-19,7 ; 94,7]) doit donc être interprété avec précaution.

En Afrique du Sud, l'efficacité sur les formes symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 48,6 % [28,4, 63,1] dans l'analyse principale sur 2770 participants, dans un contexte épidémiologique où le variant Beta, caractérisé par sa capacité à échapper au système immunitaire, représentait plus de 90 % des cas. Une efficacité similaire a été observée chez les personnes séropositives au SARS-CoV-2 à l'inclusion (EV=54,5 [11,1 ; 76,7]), mettant ainsi en évidence un risque d'infection par le variant Beta chez des personnes pourtant antérieurement infectées par d'autres souches.

Aux États-Unis et au Mexique, l'efficacité sur les formes symptomatiques de Covid-19 a été estimée à de 90,4 % [82,9 ; 94,6] dans l'analyse principale sur 25 412 participants et l'efficacité était similaire chez ceux atteints de comorbidités (EV=90,8 [79,2, 95,9]) et ceux atteints par des souches classées VOC/VOI (EV=93,2 % [83,9 ; 97,1]), en particulier le variant Alpha qui était prédominant. Du fait du faible nombre de cas, l'efficacité n'a pas pu être démontrée dans le sous-groupe de personnes âgées de 65 à 84 ans. L'analyse de l'incidence cumulée suggère que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection.

**Au total, 14 cas de formes sévères de Covid-19 (définis selon les critères de la FDA) sont survenus à partir de 7 jours après la deuxième vaccination dans les 3 études d'efficacité, tous survenus dans le groupe placebo (5 / 2770 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).**

## **2.4. Données de tolérance**

### **2.4.1. Utilisation antérieure de l'adjuvant**

L'adjuvant Matrix-M1 (22, 23) a été utilisé pour développer différents candidats vaccins prophylactiques. Les données d'innocuité pour l'adjuvant Matrix-M1 proviennent de plus de 4 200 participants des études cliniques contre la grippe (24), le paludisme (25, 26), Ebola (27), le virus respiratoire syncytial, la rage, et le virus herpès simplex (13). L'ensemble de ces candidats vaccins est actuellement testé dans le cadre d'essais cliniques aussi bien chez l'adulte (26, 27) que chez l'enfant (25), mais cet adjuvant n'est utilisé dans aucun vaccin actuellement commercialisé.

L'ensemble des données publiées dans les essais montre globalement une bonne tolérance. NVX-CoV2373, a été utilisé pour des études hétérologues (deuxième dose ou troisième dose) sans que la tolérance n'ait été remise en cause (cf. 2.5 et 2.5.1) et utilisé dans d'autres pays depuis fin décembre 2021 (cf. 2.5.3).

### **2.4.2. Données pré-cliniques**

Des études sur plusieurs modèles animaux immunisés avec le vaccin NVX-CoV2373 y compris les primates non humains, ayant reçu la dose humaine prévue ont montré globalement une bonne tolérance.

Les études de toxicité à doses répétées chez le lapin, avec 50 µg de NVX-CoV2373 et/ou 50 µg d'adjuvant Matrix-M1 ont montré une bonne tolérance avec des événements indésirables limités à l'inflammation locale au site d'injection. Ces EI étaient transitoires et considérés comme cohérents avec une stimulation du système immunitaire consécutive à la vaccination.

Une étude de tératogénicité a été menée chez des rats femelles (n = 150, Sprague Dawley). Deux doses ont été administrées aux femelles avant l'accouplement et deux doses pendant la gestation. En conclusion, ni le vaccin NVX-CoV2373 ni l'adjuvant Matrix-M1 seul n'ont eu d'effet sur : la mortalité, le poids ou le gain de poids chez les femelles, la performance de l'accouplement, le développement de corps jaunes, les implantations, le développement de fœtus vivants totaux, le poids fœtal, ou les malformations externes, viscérales ou squelettiques. Les traitements n'ont eu aucun effet sur la survie de la génération F1, la taille de la portée, le poids, les observations cliniques, ni le développement ultérieur.

Aucune étude n'a été réalisée chez des rats mâles.

**En conclusion, les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) n'ont pas révélé d'effets nocifs du NVX-CoV2373 chez les animaux gravides et leurs descendants. Prises dans leur ensemble, les données non cliniques ont soutenu l'évaluation de NVX-CoV2373 dans le programme de développement clinique.**

### 2.4.3. Données cliniques

#### 2.4.4. Analyse groupée des études cliniques

L'évaluation de la tolérance du vaccin NVX-CoV2373 est fondée sur l'analyse des données groupant les études cliniques pour évaluer davantage la tolérance de NVX-CoV2373 à la dose de 5 µg de SARS-CoV-2 rS avec 50 µg d'adjuvant Matrix-M1. Cette dose a été utilisée dans les 2 études pivots d'efficacité de phase 3, 2019nCoV-302 (Royaume-Uni) et 2019nCoV-301 (États-Unis et Mexique), et l'efficacité de phase 2a/b, 2019nCoV-501 (Afrique du Sud).

Pour les études cliniques antérieures, 2019nCoV-101 (partie 1) et 2019nCoV-101 (partie 2), seules les données d'innocuité de la dose adjuvantée de 5 µg (groupe C dans la partie 1 et groupes B et C dans la partie 2) et du placebo (groupe A dans les parties 1 et 2) ont été utilisées dans l'analyse groupée.

##### 2.4.4.1. Caractéristiques de la population considérée

Au total, la population sur laquelle a porté l'évaluation de la tolérance est constituée de 30 058 participants qui ont reçu le NVX-CoV2373 et 19 892 participants qui ont reçu un placebo (Tableau 8), avec plus de 96 % de sujets ayant reçu les deux doses de vaccin (n = 28 963, 96,4 %) ou de placebo (n = 19 270 ; 96,9 %).

Tableau 8 Population incluse dans l'analyse groupée de tolérance (Safety Set)

Etude	NVX-CoV2373	Placebo
2019nCoV-101	543	278
2019nCoV-101 – Part <sup>1</sup>	29	23
2019nCoV-101- Part <sup>2</sup>	514	255
2019nCoV-501 <sup>3</sup>	2 211	2 197
2019nCoV-302 <sup>4</sup>	7 575 <sup>5</sup>	7 564 <sup>5</sup>
2019nCoV-301	19 729	9 853
<b>Total</b>	<b>30 058</b>	<b>19 892</b>

Abréviations :

NVX-CoV2373 = 5 µg SARS-CoV-2 rS with 50 µg Adjuvant Matrix-M ; SARS-CoV-2 rS = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine.

1.L'étude inclut les données des groupes A (placebo) et C (2 doses du NVX-CoV2373)

2.L'étude n'inclut que les données du Groupe A (placebo), B (2-dose régime de NVX-CoV2373), et C (Dose 1 : NVX-CoV2373 et Dose 2 : placebo) ;

3. L'étude inclut environ 240 participants VIH +

4. L'étude inclut environ 400 participants co-vaccinés (NVX-CoV2373 et vaccin influenza)

5. Le nombre différent de ceux indiqués dans le rapport 2019nCoV-302 (4 569 chez le groupe d'intervention et 7 570 chez le groupe placebo) en raison des données sur l'innocuité de 6 participants ayant reçu un régime mixte (placebo à la dose 1 et vaccin actif à la dose 2) ont été inclus dans le groupe de vaccins actif afin d'effectuer l'analyse groupée des données sur la tolérance

La plupart des sujets étaient âgés de 18 à 64 ans (83,5 %) avec 16,5 % de sujets âgés de 65 et plus. Les participants de sexe masculin étaient un peu plus représentés (52,4 %) (Tableau 9). L'étude a exclu les femmes enceintes ou allaitantes. Dans cette analyse groupée, il n'est pas indiqué la part de participants qui étaient séronégatifs vis-à-vis de l'infection au SARS-CoV2 à l'inclusion ni présentant une comorbidité.

Tableau 9 Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'analyse groupée (Safety Set)

Caractéristiques Démographiques	NVX-CoV2373		Placebo		Total
	N	%	N	%	N
18 - 64 ans	25 282	84,11	16 433	82,61	41 715
≥65 ans	4 776	15,89	3 459	17,39	8 235
Masculin	15 826	52,65	10 364	52,1	26 190
Féminin	14 232	47,35	9 528	47,9	23 760

Données manquantes : 7 dans le groupe NVX-CoV2373 et dans le groupe placebo.

#### 2.4.4.2. Tolérance évaluée sur 7 jours après chaque injection

Les événements sollicités relevaient de manifestations locales au point d'injection et systémiques. Dans le groupe NVX-CoV2373, la fréquence et l'intensité des manifestations locales et systémiques sollicitées ont augmenté après la 2<sup>ème</sup> dose par rapport à la 1<sup>ère</sup> dose, sans que la tolérance soit remise en cause.

Les manifestations locales principales au point d'injection les plus fréquemment observées (groupe NVX-CoV2373 vs groupe placebo) étaient :

*Chez les participants de 18 à ≤ 64 ans,*

- une réaction locale : après 1<sup>ère</sup> dose (57,8 % vs 20,6 %), après 2<sup>ème</sup> dose (75,5 % vs 19,6 %),
- une douleur : après 1<sup>ère</sup> dose (35,2 % vs 11,4 %), après 2<sup>ème</sup> dose (57,6 % vs 12,6 %),
- une sensibilité après 1<sup>ère</sup> dose (50,9 % vs 15,7 %), après 2<sup>ème</sup> dose (69,4 % vs 14,3 %),

*Chez les participants de 65 ans et plus,*

- une réaction locale : après 1<sup>ère</sup> dose (37,19 % vs 14,4 %), après 2<sup>ème</sup> dose (60,5 % vs 13,9 %),
- une douleur : après 1<sup>ère</sup> dose (19 % vs 11,3 %), après 2<sup>ème</sup> dose (40,8 % vs 9,1 %),
- une sensibilité après 1<sup>ère</sup> dose (32,9 % vs 15,7 %), après 2<sup>ème</sup> dose (55,3 % vs 9,4 %),

Les événements systémiques les plus fréquemment observés (groupe NVX-CoV2373 vs groupe placebo) étaient :

*Chez les participants de 18 à ≤ 64 ans,*

- une nausée : après 1<sup>ère</sup> dose (6,6 % vs 5,7 %), après 2<sup>ème</sup> dose (11,3 % vs 5,7 %)
- une céphalée : après 1<sup>ère</sup> dose (25,2 % vs 22,3 %), après 2<sup>ème</sup> dose (43,2 % vs 18,4 %)
- une fatigue : après 1<sup>ère</sup> dose (24,9 % vs 20,2 %), après 2<sup>ème</sup> dose (46,8 % vs 18,9 %)
- un malaise : après 1<sup>ère</sup> dose (14,3 % vs 10,8 %), après 2<sup>ème</sup> dose (36,9 % vs 10,7 %)
- une douleur musculaire : après 1<sup>ère</sup> dose (22,7 % vs 12,7 %), après 2<sup>ème</sup> dose (46,0 % vs 10,7 %)
- une douleur articulaire : après 1<sup>ère</sup> dose (7,95 % vs 6,6 %), après 2<sup>ème</sup> dose (21,4 % vs 6,4 %)

*Chez les participants de 65 ans et plus :*

- une nausée : après 1<sup>ère</sup> dose (3,7 % vs 2,5 %), après 2<sup>ème</sup> dose (5,3 % vs 3,1 %)
- une céphalée : après 1<sup>ère</sup> dose (15,1 % vs 15,1 %), après 2<sup>ème</sup> dose (23,8 % vs 12,8 %)



- une fatigue : *après 1ère dose* (16,2 % vs 14,2 %), *après 2ème dose* (28,8 % vs 13,9 %)
- un malaise : *après 1ère dose* (9,8 % vs 7,7 %), *après 2ème dose* (21,1 % vs 8,6 %)
- une douleur musculaire : *après 1ère dose* (12,5 % vs 10,0 %), *après 2ème dose* (26,4 % vs 9,14 %)
- une douleur articulaire : *après 1ère dose* (6,2 % vs 6,1 %), *après 2ème dose* (12,6 % vs 5,65 %)

Les événements indésirables locaux sollicités les plus fréquents (incidence > 20,0 %) après chaque vaccination étaient la sensibilité et la douleur. Les événements systémiques sollicités les plus fréquents (incidence > 20,0 %) après chaque vaccination étaient la fatigue, les douleurs musculaires et les maux de tête.

Tout âge confondu, les participants ont déclaré plus d'événements indésirables locaux et systémiques après la 2<sup>ème</sup> dose comparé à la 1<sup>ère</sup> dose.

Les participants de la cohorte plus âgée ( $\geq 65$  ans) ont signalé une fréquence et une intensité plus faibles des événements locaux et systémiques sollicités que les participants de la cohorte plus jeune (18 à  $\leq 64$  ans).

La plupart des participants du groupe NVX-CoV2373 ont signalé des événements locaux et systémiques de grade 1 ou de grade 2 après chaque vaccination (Annexe 9).

#### 2.4.4.3. Événements indésirables non sollicités

Dans la population globale considérée pour l'analyse de la tolérance, les événements indésirables non sollicités observés dans les 28 jours qui ont suivi les injections (groupe NVX-CoV2373 vs groupe placebo) étaient :

*Chez les participants de 18 à  $\leq 64$  ans* : 18,3 % (n= 4 627) vs 15,7 % (n= 2 577)

*Chez les participants de 65 ans et plus* : 22,7 % (n= 1 083) vs 18,5 % (n= 639)

La fréquence globale des EI liés au traitement non sollicités était plus élevée dans le groupe NVX-CoV2373 que dans le groupe placebo dans les deux tranches d'âge, avec des événements de réactogénicité tels que fatigue, douleur au site d'injection, fièvre et douleurs musculaires s'étendant au-delà de la fenêtre post-injection de 7 jours. Des maux de tête ont été déclarés par 3 % des participants (tout âge confondu) que ce soit dans le groupe NVX-CoV2373 que dans le groupe placebo.

Une fréquence plus élevée des EI non sollicités a été déclarée chez les sujets de 65 et plus par rapport aux participants de 18 à  $\leq 64$  ans, notamment douleur au site d'injection et fatigue (Annexe 10).

#### 2.4.5. Les événements indésirables graves

Des EI graves (EIG) ont été observés chez 3,3 % des sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 3,53 % des sujets dans le groupe placebo de 18 à  $\leq 64$  ans, et chez 6,74 % (NVX-CoV2373) et 6,6 % (placebo) de 65 ans et plus (Annexe 11).

Les EIG non sollicités signalés sont présentés par tranche d'âge, avec des taux d'incidence légèrement plus élevés chez les participants de la cohorte de 65 ans et plus.

##### 18 à 64 ans

Chez les 18 à 64 ans, les EIG les plus fréquemment rapportés sont (cf. Annexe 12) : des infections (0,55 % soit 35 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 1,0 % soit 41 sujets dans le groupe placebo), des lésions/empoisonnements ou complications procédurales (0,44 % soit 28 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 0,44 % soit 18 sujets dans le groupe placebo), de l'insuffisance cardiaque (0,32 % soit 20 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 0,29 % soit 12 sujets dans le groupe placebo) ainsi que des

troubles du système nerveux (0,32 % soit 20 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 0,32 % soit 13 sujets dans le groupe placebo).

Dans les groupes vaccinés, les accidents cérébrovasculaires (5 sujets vaccinés) représentaient les événements du système nerveux les plus fréquents. Les 5 événements ont été rapportés dans l'étude 2019 nCoV-301. L'âge des personnes vaccinées variait entre 47 et 60 ans. Les sujets présentaient des antécédents médicaux tels que : l'obésité, l'hypertension, l'hyperthyroïdie et le diabète de type 2. Le participant le plus jeune (47 ans) ayant rapporté un accident cérébrovasculaire présentait un antécédent de VIH positif et un traitement antirétroviral (avec abacavir, lamivudine, Darunavir [prezista] et ritonavir).

Par ailleurs, 4 personnes vaccinées ont enregistré des migraines pendant les études 2019 nCoV-302 et 301. Deux personnes âgées de 33 et 34 ans ont rapporté des migraines après la première injection (1 jour et 7 jours respectivement). La femme de 33 ans présentait des antécédents d'hémiplégie, anxiété et dépression et le participant de 34 ans n'a pas rapporté d'antécédents médicaux ou de médicament concomitants avec l'intervention. Enfin, deux adultes de 54 et 55 ans ont présenté des migraines après les deux doses de vaccin (44 et 77 jours après la deuxième injection respectivement). Les participants présentaient des antécédents tels que : l'asthme, l'insomnie et la migraine.

Il y avait d'autres manifestations du système nerveux : des syncopes (2 cas), des convulsions (2 cas) et des pré-syncopes (un cas).

Aucun événement n'a été lié au vaccin.

Un cas à souligner est celui d'un participant masculin vacciné de 55 ans qui a rapporté une inflammation du système nerveux central, une narcolepsie et une paralysie du nerf péronier. L'homme a expérimenté (1 jour après la deuxième dose) un trouble neuro-inflammatoire avec des symptômes d'une neuropathie périphérique unilatérale distale (des membres inférieurs) et d'une paralysie aiguë du nerf périnéal gauche. Les tests de dépistage de la COVID-19 ont été négatifs. Au moment de la rédaction du rapport 2019 nCoV-301, l'événement de l'inflammation du système nerveux central était considéré comme étant résolu. Dans une première analyse, l'investigateur principal et le promoteur ont lié l'inflammation du système nerveux central, la paralysie du nerf périnéal et la neuropathie périphérique au vaccin. Le promoteur a considéré qu'il faudrait effectuer une évaluation complémentaire afin de confirmer l'association du vaccin à l'événement indésirable. Il n'existe pas d'informations complémentaires dans le protocole 2019 nCoV-301.

D'autres EIG observés chez les personnes de 18 à 64 ans (cf. Annexe 12) étaient les affections gastro-intestinales (0,27 % soit 17 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 0,12 % soit 5 sujets dans le groupe placebo) et les troubles hépatobiliaires (0,19 % soit 12 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 tandis qu'aucun n'a été signalé dans le groupe placebo).

## **65 ans et plus**

L'incidence d'EIG chez les participants de 65 ans et plus du groupe d'intervention était deux fois plus élevée que celle des participants plus jeunes.

Chez les 65 ans et plus, les EIG les plus fréquemment rapportés sont : des infections (0,98 % soit 11 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 1,74 % soit 14 sujets dans le groupe placebo), le cancer de la prostate (0,27 % soit 3 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et aucun dans le groupe placebo), les troubles vasculaires (0,35 % soit 4 sujets vaccinés par NVX-CoV2373 et 0,12 % soit 1 sujet dans le groupe placebo). Les événements signalés étaient pour la plupart cohérents avec la morbidité associée à l'âge et aux conditions médicales sous-jacentes dans la population étudiée.

Concernant les troubles du système nerveux chez les personnes de 65 ans et plus, on compte 3 cas (2 accidents cérébrovasculaires [AVC] et une névralgie). Les deux participants (deux hommes de 65 et 73 ans) vaccinés ayant reporté les AVC présentaient des antécédents médicaux tels que l'hypertension, la maladie pulmonaire chronique et l'hypercholestérolémie.

Un cas de névralgie rapporté dans le protocole 2019 nCoV-301 correspond à un homme de 67 ans vacciné. Le sujet a expérimenté (le jour où il a reçu sa deuxième dose) une douleur neurogène. La douleur s'est étendue de ses pieds à ses mains. Le sujet n'a reçu aucun traitement complémentaire et n'a pas été évalué par un médecin en dehors de l'étude. L'événement est résolu au moment de la rédaction du rapport. Le participant présentait des antécédents médicaux tels que : les douleurs neuropathiques associées à des antibiotiques non spécifiques, l'hypertension, le prolapsus valvulaire mitral et la sténose lombaire. Enfin, l'investigateur principal a conclu que l'événement était lié au vaccin, alors que le promoteur n'a pas indiqué une association entre l'EI et l'intervention. Il n'existe pas d'informations complémentaires dans le protocole 2019 nCoV-301.

#### **2.4.6. Les décès**

Un total de 20 décès sont survenus durant la période considérée de l'étude : 12 décès sont survenus dans le groupe NVX-CoV2373 et 8 dans le groupe placebo. Cette analyse a censuré 1 participant du groupe NVX-CoV2373 qui est décédé des suites d'un infarctus du myocarde environ 2 mois après la levée de l'aveugle en raison de sa vaccination avec un autre vaccin (étude 2019-nCoV-301). Les décès ont été signalés à la date limite de recueil de données pour chaque étude (date du *cut-off*).

Dans le groupe Nuvaxovid, sept décès ont été rapportés chez les personnes de 18 à 64 ans : deux arrêts cardiaques, une blessure par balle, une mort subite par coma éthylique, un collapsus circulatoire et une pneumonie à streptocoque. En outre, un participant de 53 ans est décédé à cause d'une pneumonie liée à la Covid-19 (15 jours après la première injection).

Toujours dans le groupe des vaccinés, 5 décès ont été rapportés chez les personnes de 65 ans et plus : un arrêt cardiaque, une covid-19, un accident vasculaire cérébral et un empoisonnement. Ce dernier était une femme de 66 ans qui est décédée (19 jours après la première dose) à cause d'une intoxication de morphine et fentanyl. Les détails des décès du groupe vacciné sont décrits dans l'Annexe 12.

Dans le groupe placebo, cinq sujets avaient entre 18 et 64 ans (trois arrêts cardiaques, deux Covid-19) et trois avaient 65 et plus (un infarctus de myocarde, un Covid-19, un choc septique). Les détails des décès du groupe placebo sont décrits en Annexe 13.

Aucun de ces décès n'a été jugé en lien avec le traitement par l'investigateur de l'étude.

#### **2.4.7. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude**

Au total, 81 EI survenus dans le groupe NVX-CoV2373 et 23 survenus dans le groupe placebo ont entraîné une sortie prématurée de l'étude. Les principaux événements observés étaient : les troubles généraux et au site d'administration, les troubles du système nerveux, et les myalgies, ainsi que les infections. Chez les vaccinés de 18 à 64 ans, la Covid-19, l'empyème et la septicémie étaient les principaux EI observés (1 cas chacun) (Tableau Annexe).

Deux sujets du groupe NVX-CoV2373 ont enregistré une augmentation de la fréquence cardiaque et un participant vacciné a présenté une paresthésie du bras et de la jambe gauche.

#### 2.4.8. Grossesses

Les résultats ont été obtenus à partir des documents transmis à la HAS par le laboratoire concernant les études 2019nCoV-302, 501 et 301.

Au total, 16 femmes enceintes ont été identifiées soit 10 participantes chez le groupe NVX-CoV2373 et 6 du groupes placebo. Parmi les 10 participantes vaccinées, six ont fait des avortements spontanés (Annexe 15). Les avortements spontanés sont survenus à distance de la première dose pour deux femmes (21 et 31 jours, respectivement) et à distance de la deuxième dose pour quatre femmes (de 17 à 77 jours).

Dans le groupe placebo, une femme a fait un avortement spontané. Elle présentait par ailleurs des antécédents médicaux importants (une hypertension gestationnelle antérieure [ainsi qu'un avortement spontané], une polypectomie et un IMC de 29 kg/m<sup>2</sup>).

Malgré le déséquilibre du nombre d'avortements spontanés entre les deux groupes (6/10 *versus* 1/6), aucun avortement spontané n'a été jugé en lien avec la vaccination par l'investigateur principal de l'étude.

Aucune donnée n'a été trouvée indiquant le suivi des grossesses.

#### 2.4.9. Événements potentiellement à médiation immunitaire

Au total, 41 sujets ont présenté des événements potentiels à médiation immunitaire dans le groupe NVX-CoV2373 (36 chez les 18- 64 ans) et 10 dans le groupe placebo (5 chez les 18- 64 ans). On observe alors un déséquilibre de cas observés chez le groupe vacciné contre le groupe placebo.

Un sujet vacciné de 55 ans a rapporté une inflammation du système nerveux central, une narcolepsie et une paralysie du nerf péronier (cf. 2.4.5 Les événements indésirables graves [18 à 64 ans]).

Deux participants ont présenté des convulsions après la vaccination. Un sujet vacciné a présenté une convulsion qui était principalement liée à une intoxication alcoolique. Ce sujet est décédé par la suite d'une mort subite (décès indiqué dans l'annexe).

Chez le groupe vacciné, un cas à souligner est celui d'un participant de 19 ans vacciné qui a rapporté une myocardite (24 jours et 3 jours après la première et deuxième dose). Une imagerie cardiaque à résonance magnétique a confirmé la myocardite et aucun épanchement péricardique n'a été noté. Le cardiologue a noté qu'aucun test viral n'avait été effectué puisque le sujet n'avait aucun antécédent de maladie virale. L'examen physique (effectué environ 20 jours après la deuxième injection) a montré que le participant était en bonne santé. L'investigateur principal et le cardiologue ont conclu que l'EI était associé au vaccin. Cependant, le promoteur n'a pas lié la myocardite à l'intervention. Il n'y pas d'informations complémentaires dans le protocole 2019 nCoV-301.

Aucun de ces événements n'a été jugé en lien avec le vaccin par le promoteur (Annexe 15).

#### 2.4.10. Tolérance chez les patients séropositifs vis-à-vis du VIH

La tolérance au vaccin chez 244 sujets avec une infection à VIH en situation clinique contrôlée a été analysée (étude 2019nCoV-501). Ils étaient âgés entre 18 et 64 ans. Le profil de tolérance du NVX-CoV2373 chez les participants séropositifs vis-à-vis du VIH était similaire à celui observé chez les participants séronégatifs.

#### 2.4.11. Effet du vaccin *Influenza saisonnier*

Au total, 400 sujets ont été inclus dans la sous-étude pour évaluer la tolérance du vaccin NVX-Cov2373 en association au vaccin de la grippe (14). Les participants ont été co-vaccinés avec NVX-CoV2373

et avec un seul vaccin contre l'influenza. Les sujets de 18 à 64 ans ont été vaccinés avec un vaccin cellulaire quadrivalent contre l'influenza (flucevax quadrivalent ; seqirus UK, Maidenhead) et ceux de 65 ans et plus ont été vaccinés avec un vaccin trivalent (Fluad, Seqirus, Maidenhead). Le Tableau 10 montre le taux d'EI chez les participants ayant reçu les deux doses (NVX-2373 et influenza) et le taux d'EI chez les participants de l'étude principale (c.a.d. les sujets vaccinés NVX-CoV2373 et placebo).

**Tableau 10 : Données de tolérance de la sous-étude chez les participants co-vaccinés (NVX et vaccin influenza) et chez les participants de l'étude principale d'après Toback *et al.*, 2021 (14)**

	Sous-étude influenza (n=431)		Etude principale (n=14 708) *	
	NVX-CoV2373 + vaccin influenza (n=217)	Placebo+ vaccin influenza (n=214)	NVX-CoV2373 (n=7 352)	Placebo (n=7 356)
<b>EI</b>	40 (18,4%)	31 (14,5%)	1 297 (17,6%)	1 030 (14%)
<b>EIG</b>	1 (0,5%)	0	43 (0,6%)	44 (0,6%)
<b>EI médicaux attendus</b>	17 (7,8%)	18 (8,4%)	279 (3,8%)	288 (3,9%)
<b>Evènements potentiels à médiation immunitaire</b>	0	0	5 (<0,1%)	8 (0,1%)
<b>Evènements d'intérêt spécial COVID-19</b>	0	0	8 (0,1%)	22 (0,3%)

Les EI non sollicités et les EIG sont ceux survenus dans les 21 jours suivant la première dose (avec ou sans co-administration du vaccin antigrippal). Les EIG, les EI médicalement observés, les événements indésirables d'intérêt particulier et les événements potentiels à médiation immunitaire sont évalués pendant toute la période de l'étude.

\*La principale population visée par l'étude (n=15 139) était tous les participants ayant reçu au moins une dose de NVX-CoV2373 ou de placebo ; ceux qui étaient inscrits à la sous-étude sur l'influenza (n=431) ont ensuite été retirés pour créer la population visée par l'étude principale (n=14 708) afin de comparer les deux populations

Les sujets co-vaccinés (NVX-CoV2373 et vaccin influenza) ont présenté un taux plus élevé d'**EI locaux** (70,1 %) par rapport au groupe placebo (17,9 %) et au groupe NVX-CoV2373 (57,6 %). Les **EI locaux** étaient plus importants chez le groupe co-vacciné comparé au groupe n'ayant reçu que le vaccin influenza (70,1 % vs 17,9 %).

L'EI le plus fréquent était la sensibilité au site d'injection : 64,9 % chez les co-vaccinées versus 53,3 % chez le groupe NVX-CoV2373. La durée moyenne des EI locaux était de 1 à 2 jours chez tous les sujets (14). Le groupe co-vacciné a aussi présenté un taux d'EI sévères plus important par rapport aux groupes NVX-CoV2373, influenza et placebo (1,7% vs 1%,0% et 0,2%) (Figure 3)

Les participants ayant été co-vaccinées avec NVX/Influenza ont enregistré un taux plus élevé d'EI systémiques (60,1 %) en comparaison avec les groupes NVX-CoV2373 (45,7 %) et influenza (47,2 %). Les EI systémiques les plus fréquents étaient la douleur musculaire (28,3 % vs 21,4 %) et la fatigue (27,7 % vs 19,4 %) chez les co-vaccinés vs NVX respectivement (14).

La fièvre a été plus fréquemment déclarée chez les sujets co-vaccinés (4,3 %) par rapport aux groupes NVX-CoV2373 (2 %) et influenza (1,7 %). La durée médiane d'EI était de 1 jour pour les groupes co-vaccinés et NVX-CoV2373. La durée médiane des EI systémiques dans le groupe co-vacciné était plus faible chez les personnes âgées (65 ans et plus) ayant reçu le vaccin influenza trivalent (données non présentées).

Les **EI non sollicités** dans les 21 jours après la première dose de vaccin étaient de niveau de sévérité 1 chez les groupes co-vaccinés et NVX-CoV2373 (18,4 % et 17,5 % respectivement). Les groupes influenza et placebo ont rapporté un taux d'EI de 14,5 % et 14 % respectivement (14). Les participants co-vaccinés ont enregistré des EI tels que la céphalée (2,3 %), la fatigue (1,8 %) et la douleur pharyngolaryngée (1,4 %).

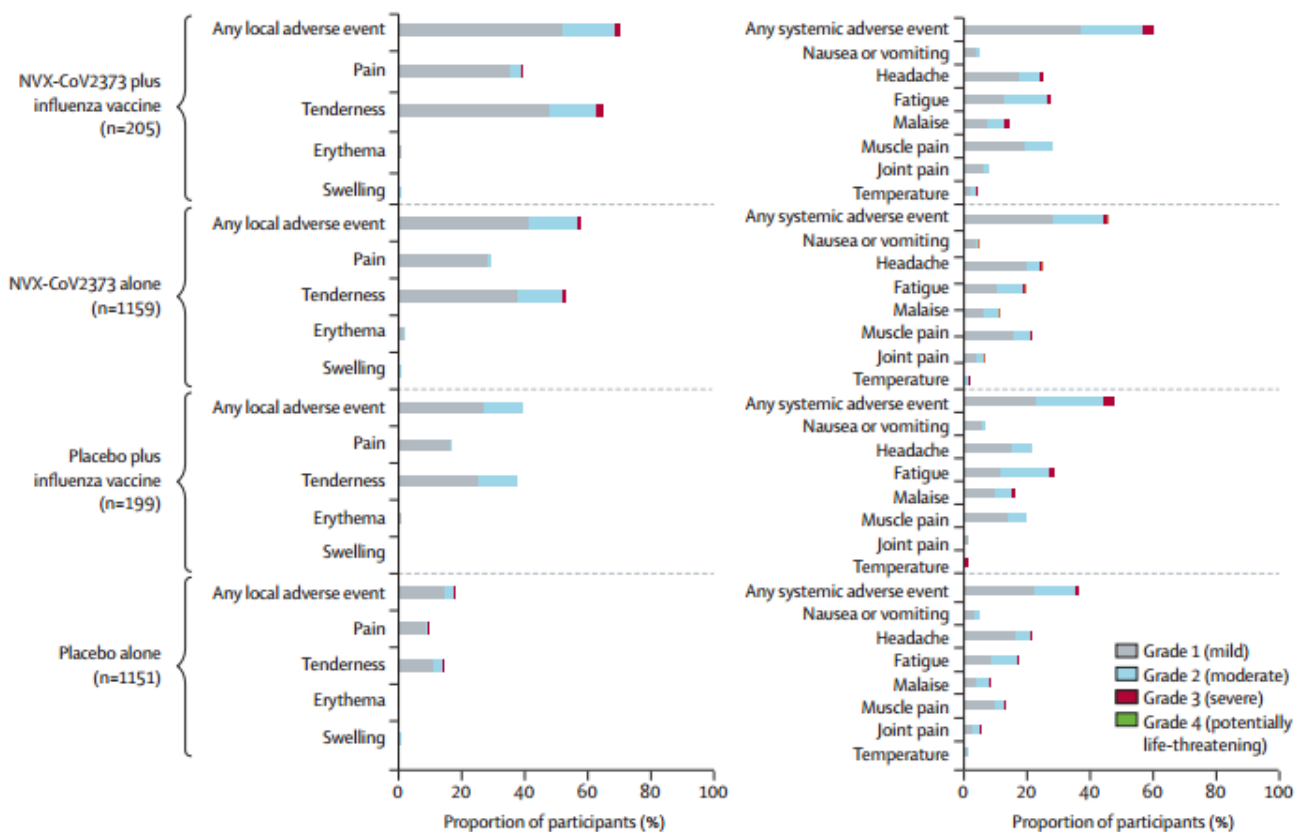


Figure 3 : Réactogénicité chez les sujets co-vaccinés avec NVX-CoV2373 et le vaccin de la grippe (réactions locales et systémiques) d'après Toback *et al.*, 2021 (14)

Les sujets co-vaccinés ont enregistré un taux plus élevé d'**EI médicaux attendus** : 7,8 % contre 3,8 % pour le groupe NVX-CoV2373. Cependant, les participants ayant reçu uniquement le vaccin influenza ont présenté un taux d'EI de 8,4 %. Aucun cas d'anaphylaxie ou de décès associé aux vaccins n'a été rapporté (14).

La co-administration ne semble pas avoir d'effet cliniquement significatif sur la réactogénicité. Le taux d'incidence d'EI locaux subjectifs (c.à.d. la douleur et la sensibilité) était plus élevé chez le groupe co-vacciné par rapport aux groupes NVX-CoV2373 ou placebo. Cependant, les taux d'incidence d'EI locaux plus objectifs (tels que l'érythème et le gonflement) étaient semblables entre les deux groupes. L'augmentation des taux d'incidence d'EI locaux était largement attribuable à une augmentation des symptômes légers. On ne sait pas si les participants ont été biaisés dans leur évaluation de la douleur et de la sensibilité au site d'injection (après avoir reçu les deux vaccins conjointement).

Le taux d'incidence d'EI systémiques chez les sujets co-vaccinés était légèrement plus élevé comparé aux groupes NVX-CoV2373 et influenza. Cela peut être dû à une charge immunogène globale plus élevée et à la participation des sujets relativement plus jeunes dans la sous-étude. Cet effet a été observé principalement dans les cas de douleurs musculaires et de fièvre. Toutefois, le taux d'incidence de fièvre chez les personnes co-vaccinées était faible (4,3%).

Le taux d'incidence d'EIG était faible dans tous les groupes. L'augmentation de certains événements pourrait être attribuable à l'âge global plus jeune des participants de la sous-étude (âge médian de 39 ans) par rapport à la cohorte de l'étude principale (âge médian de 52 ans).

Les données de tolérance portent sur une analyse regroupant 30 058 participants qui ont reçu le vaccin NVX-CoV2373 et 19 892 participants qui ont reçu un placebo avec plus de 96 % des participants ayant reçu deux doses.

Au vu de l'ensemble de ces données, le vaccin semble bien toléré. La plupart des manifestations locales et événements systémiques sont plus fréquents chez les participants ayant reçu le vaccin comparé au groupe placebo.

Les manifestations locales sont plus fréquentes suite à la 2ème dose comparé à la 1ère dose. Ils relèvent essentiellement de douleur au point d'injection, céphalées, fatigue, douleurs articulaires, malaise, et fièvre. Les EI non sollicités sont de même nature.

La plupart des événements indésirables non sollicités étaient de gravité légère ou modérée. Des EIG ont été signalés peu fréquemment et à des fréquences semblables entre les deux groupes de traitement, avec un taux d'incidence légèrement plus élevé (6,74 vs 3,28) chez les participants âgés vaccinés (plus de 65 ans) par rapport aux plus jeunes vaccinés (18 à 64 ans).

Trois participants vaccinés ont rapporté des EIG que l'investigateur principal a considéré comme liés au vaccin, ce lien n'ayant pas été retenu par le promoteur. Il s'agit d'un participant masculin vacciné de 55 ans qui a rapporté une inflammation du système nerveux central, une narcolepsie ainsi qu'une paralysie du nerf péronier ; un participant masculin de 19 ans qui a présenté une myocardite (trois jours après la deuxième dose) ; et un participant de 67 ans qui a signalé une névralgie. Il n'existe pas d'informations complémentaires sur ces cas dans les données transmises par le laboratoire.

Par ailleurs, 41 sujets ont présenté des événements potentiellement à médiation immunitaire dans le groupe NVX-CoV2373 (36 chez les 18- 64 ans) et 10 dans le groupe placebo (5 chez les 18- 64 ans). Aucun de ces cas n'a été considéré comme en lien avec la vaccination.

Au total 20 décès sont survenus (12 dans le groupe NVX-CoV2373 et 8 dans le groupe placebo), sans lien avec la vaccination.

Les participants co-vaccinés (NVX-CoV2373 et contre la grippe) ont enregistré une bonne tolérance. Les réactions locales sont beaucoup plus fréquentes comparées au placebo et à chaque vaccin administré seul.

Un déséquilibre dans le nombre d'avortements spontanés a été noté chez les femmes enceintes du groupe vaccin (6/10) en comparaison au groupe placebo (1/6). Même si aucun de ces événements n'a pas été lié au vaccin par l'investigateur, les données cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

## 2.5. Autres informations disponibles

### 2.5.1. Données de l'étude Com-COV2

Com-Cov2 est un essai en simple insu, randomisé, de non-infériorité dans lequel des adultes de 50 ans et plus, antérieurement immunisés avec une dose de Vaxzevria (ChAd) ou de BNT étaient randomisés pour recevoir une seconde dose par voie IM, 8 à 12 semaines après la première dose, avec le vaccin homologue, le vaccin NVX-CoV2373 (NVX, Novavax) et un autre vaccin. Le critère principal était le ratio des moyennes géométriques (RMG) des concentrations des IgG anti-spike mesurées en Elisa dans les schémas hétérologues versus les schémas homologues à J28 après la seconde dose, avec pour critère de non-infériorité un RMG supérieur à 0,63 pour un IC unilatéral à 98,75 % (28).

Les participants primo-vaccinés ayant reçu une première dose de ChAd et une deuxième dose de NVX (schéma hétérologue ChAd/NVX) présentaient des RMG de 2, 8 (2,2 to  $\infty$ ) comparé à ceux ayant reçu deux doses de ChAd (schéma homologue ChAd/ChAd (au-dessus de la limite de non-infériorité)). Les réponses des IgG anti-spike pour ChAd/NVX étaient statistiquement supérieures à celles du schéma homologue ChAd/ChAd. Le schéma BNT/NVX ne satisfaisait pas au critère de non-infériorité, malgré une augmentation d'un facteur 18 par rapport à l'inclusion (Annexe 16).

Les GMR des anticorps neutralisants vis à vis de la souche Victoria du SARS-CoV-2 (représentative de la souche sauvage) étaient concordants de ceux des anticorps anti-spike.

Les réponses cellulaires en T-cell ELISpot pour les participants ChAd/NVX étaient plus élevées, GMR de 4,8 (3,6–6,6), par rapport aux participants recevant le schéma ChAd homologue. Dans le groupe BNT/NVX, les réponses cellulaires en T-cell ELISpot étaient inférieures à celles du boost homologue.

Dans tous les groupes, que ce soit avec une première dose de ChAd ou de BNT, les titres des Ac neutralisants étaient diminués pour les variants Beta et Delta par rapport à la souche sauvage.

Dans tous les groupes, il y avait peu de différence dans les réponses cellulaires aux variants.

**Dans le cadre d'un schéma de primovaccination hétérologue avec le vaccin NVX, seuls les sujets primovaccinés avec ChAd/NVX ont des titres d'IgG anti-spike de SARS-CoV-2 non-inférieurs au schéma de primovaccination homologue ChAd/ChAd, tandis que le schéma BNT/NVX n'a pas atteint le seuil de non-infériorité par rapport au schéma homologue BNT/BNT. Les réponses cellulaires plus importantes avec le schéma ChAd/NVX, pourraient être importantes en termes de durabilité de protection contre de nouveaux variants.**

## 2.5.2. Données de l'étude COV-BOOST

COV-BOOST est une étude de phase 2, multicentrique, randomisée, contrôlée, menée au Royaume-Uni, évaluant la tolérance et l'immunogénicité en troisième dose (rappel) de sept vaccins, dont NVX-CoV2373 à pleine dose (NVX) et à demi-dose (NVX half) contre la COVID-19 (29).

Les participants âgés de 30 ans ou plus avaient tous reçu un schéma de primovaccination par 2 doses de vaccin ChAdOx1-nCov-19 (ChAd) ou de vaccin BNT162b2 (BNT). Seul un focus sur les résultats obtenu avec le vaccin NVX-CoV2373 est ici présenté.

Parmi les participants primovaccinés avec ChAd/ChAd, une dose de rappel avec NVX ou NVX half induisait des IgG anti-spike 8,75 et 5,82 fois plus élevés que le contrôle (rappel avec un vaccin méningococcique tétravalent conjugué) à J28 post-boost, respectivement (cf. Tableau 11). Chez ces participants, l'administration d'une dose de rappel avec ChAd (rappel homologue) induisait des IgG anti-spike 3,25 fois plus élevés que le contrôle. Les ratios des MGT pour les anticorps neutralisants contre la souche SARS-CoV-2 historique correspondaient à ceux des IgG anti-spike. Les ratios des MGT pour les anticorps neutralisants contre la souche Delta étaient moins importants mais toujours significatifs par rapport au contrôle. NVX et NVX half en dose rappel induisaient des réponses cellulaires significatives en T-cell ELISpot chez les primovaccinés avec ChAd/ChAd (données non montrées).

Chez les participants primovaccinés avec BNT/BNT, une dose de rappel avec NV ou NVX half induisait des IgG anti-spike 4,78 et 3,07 fois plus élevés que le contrôle à J28 post-boost, respectivement (cf. Tableau 11). Cependant, ce ratio était inférieur au ratio obtenu avec la dose de rappel avec le vaccin homologue BNT (RMG : 8,11). Les ratios des MG pour les anticorps neutralisants contre la souche SARS-CoV-2 historique correspondaient à ceux des IgG anti-spike, cependant ils sont légèrement moins importants contre la souche Delta mais toujours significatifs par rapport au contrôle. Les



moyennes géométriques des réponses cellulaires-T dans le groupe half NVX n'étaient pas significativement plus élevées que dans le groupe contrôle (1,4, 95 % CI 0,89–2,2).

Tableau 11 : Ratios de moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) en fonction des souches virales avec une dose de rappel : NVX-CoV2373 à pleine dose (NVX) et à demi-dose (NVX half) d'après Munro *et al.*, 2021 (29)

Primovaccination	BNT/BNT			ChAd/ChAd		
<b>Vaccin pour la dose de rappel</b>	BNT n = 96	NVX, n = 103	NVX half n = 99	ChAd n = 100	NVX n = 96	NVX half n = 97
<b>IgG anti-spike (RMG)</b>	8,11 [6,59-9,99]	4,78 [3,80-6,02]	3,07 [2,43-3,88]	3,25 [2,52-4,20]	8,75 [6,77-11,31]	5,82 [4,50-7,51]
<b>Ac pseudoneutralisants</b>						
<b>Souche historique (RMG)</b>	8,35 [6,88-910,14] n = 95	5,39 [4,35-6,67] n = 94	3,50 [2,81-4,36] n = 89	2,47 [1,96-3,11] n = 98	8,86 [7,00-11,22] n = 87	5,89 [4,64-7,46] n = 86
<b>Variant Delta (RMG)</b>	6,60 [5,10-8,53] n = 95	4,94 [3,86-6,31] n = 89	3,27 [2,55-4,20] n = 88	2,58 [1,92-3,47] n = 99	6,25 [4,60-8,50] n = 84	4,40 [3,23-6,00] n = 83

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

**L'administration d'une dose ou d'une demi-dose de NVX en rappel après une primovaccination avec ChAd/ChAd ou avec BNT/BNT induit un effet boost sur la réponse immunitaire mesurée par les IgG anti-spike et les tests de neutralisation. En comparaison avec l'effet boost induit avec un vaccin homologe, l'effet boost induit par NVX était supérieur après une primovaccination par ChAd/ChAd et inférieur après une vaccination BNT/BNT. Parmi les trois schémas comparés, le schéma homologe avec 3 doses de BNT est le plus immunogène.**

**Les anticorps pseudoneutralisants étaient diminués pour le variant Delta, par rapport à la souche historique, pour NVX et NVX half après une primovaccination par ChAd/ChAd et BNT/BNT. L'effet boost sur la réponse cellulaire de NVX et half NVX était plus faible chez les sujets ayant reçu BNT/BNT comparé à ceux ayant reçu ChAd/ ChAd. À J28 après la 3ème dose, des effets boost similaires étaient observés sur les IgG anti-spike et les réponses cellulaires dans les 2 groupes d'âge (30-69 ans et plus de 70 ans) pour tous les vaccins étudiés.**

### 2.5.3. Recommandations internationales

A ce jour, deux pays ont donné un avis favorable à l'utilisation du Vaccin NVX-CoV2373 développé par la firme Novavax et une demande d'autorisation a été déposée auprès des autorités de santé de plusieurs autres pays.

En Indonésie, le vaccin NVX-CoV2373 commercialisé sous la marque Covovax, a reçu le 17 novembre 2021, une autorisation d'utilisation en urgence de la part de l'Agence nationale indonésienne de contrôle des médicaments et des aliments ou *Badan Pengawas Obat dan Makanan* (Badan POM) (30). Il s'agit de la première autorisation d'utilisation du vaccin Nuvaxovid et de son partenaire, le *Serum Institute of India*. La recommandation d'utilisation porte sur l'immunisation active des personnes âgées de

18 ans et plus pour la prévention de Covid-2019. Il est recommandé d'administrer deux doses de 0,5 mL, contenant 5 microgrammes de la protéine Spike (S) du SRAS-CoV-2, adjuvée avec Matrix-M, chacune avec un intervalle d'au moins 21 jours.

Aux Philippines, la *Food and Drug Administration* (FDA) des Philippines a délivré le 17 novembre 2021 une autorisation d'utilisation d'urgence (31). Le schéma d'administration recommandé par la FDA des Philippines repose également sur deux doses de 0,5 mL chacune espacées d'au moins 21 jours.

Le groupe consultatif stratégique d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a également émis ses recommandations sur l'utilisation du vaccin NVX-CoV2373 de la firme Novavax. Ces dernières portent sur l'immunisation des personnes âgées de 18 ans et plus et un schéma vaccinal comportant deux doses distinctes de 0,5 ml chacune. La seconde dose doit être administrée entre 3 et 4 semaines après la première (32). Le SAGE recommande également la possibilité d'une co-administration avec le vaccin contre la grippe saisonnière.

Le 22 décembre 2021, l'Agence italienne du médicament (AIFA - *Agenzia Italiana del Farmaco*) a autorisé Nuvaxovid chez les adultes de 18 ans et plus selon les indications fournies par l'EMA (33).

## 2.5.4. Études en cours et à venir

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

## 2.6. Données manquantes

En général :

- Données encore limitées disponibles sur l'interchangeabilité de ce vaccin avec d'autres vaccins Covid-19 pour compléter la séquence vaccinale de vaccination ;
- Absence de données comparatives avec les autres vaccins contre la Covid-19 homologués en France (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, vaccin Covid-19 Janssen) ;

Concernant l'immunogénicité :

- Absence de données d'immunogénicité à plus long terme ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les femmes enceintes ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les échecs vaccinaux ;
- Attente de données chez les 5 à 17 ans.

#### Concernant l'efficacité vaccinale :

- Absence de données d'efficacité chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes de moins de 18 ans ;
- Absence de données d'efficacité sur les formes asymptomatiques et sur la transmission ;
- Absence de données d'efficacité à long terme, au-delà de 2 mois après la primovaccination complète ;
- Absence de données d'efficacité sur les VOC/VOI ayant émergé après la fin du suivi dans les essais (variant Delta, Omicron) ;
- Absence de données d'efficacité pour une utilisation comme deuxième dose après une première dose d'un autre vaccin contre la Covid-19 (schémas hétérologues) ;
- Absence de données d'efficacité pour une utilisation comme rappel après une primovaccination complète (avec le même vaccin ou avec un autre vaccin) ;
- Données d'efficacité limitées en cas de co-administration avec un vaccin antigrippal inactivé et absence de données d'efficacité en cas de co-administration avec d'autres vaccins.

#### Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus long terme ; les données de tolérance sont disponibles à 6 mois de la Phase 1 mais à 35 j de la Phase 2 ;
- Données limitées chez les femmes enceintes (et il n'y a pas non plus de données sur les résultats néonataux) : aucune étude spécifique au vaccin chez les femmes enceintes n'est actuellement prévue par le laboratoire ;
- Attente de données à 6 mois et 1 an ;
- Attente de données chez les 5 à 17 ans.

# Conclusion

Dans le contexte de la pandémie due au virus SARS-CoV-2, la DGS a saisi la HAS le 15 décembre 2020 afin de « procéder à l'instruction d'une recommandation vaccinale pour tout vaccin contre la Covid-19 acquis par l'État. Le vaccin NVX-CoV2373, développé par la firme Novavax, a obtenu une AMMc en Europe (procédure centralisée) le 20 décembre 2021. L'objectif de ces recommandations vaccinales est de déterminer la place du vaccin NVX-CoV2373 dans la stratégie vaccinale actuelle contre la Covid-19.

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

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

- L'autorisation de mise sur le marché conditionnelle délivrée par l'EMA : « le vaccin NVX- CoV2373 est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causé par le SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus ». L'AMM conditionnelle est réévaluée à intervalles réguliers jusqu'à la fin de l'étude ou des études pivots et la présentation des résultats.
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui se compose de nanoparticules de protéines Spike (S) recombinantes du SARS-CoV-2 et de l'adjuvant à base de saponine Matrix-M. Ces deux composants provoquent des réponses immunitaires des lymphocytes B et T contre la protéine S (du virus sauvage), y compris des anticorps neutralisants. Ce vaccin est administré en deux doses par voie intramusculaire (IM) espacées de 3 semaines et se présente sous forme de flacon multidoses prêt à l'emploi pouvant être conservé 9 mois au réfrigérateur entre 2 et 8°C.
- Les réponses immunitaires conférées par la primovaccination complète avec NVX-CoV2373 (anti-protéine S et anticorps neutralisants) chez des adultes âgés de 18 à 84 ans. Les niveaux de réponse sont plus élevés dans la cohorte des sujets âgés de 18 à 64 ans, par rapport à la cohorte des sujets âgés de 65 à 84 ans, mais avec des taux de séroconversion élevés de façon similaire dans les deux groupes d'âge.
- Les données d'immunogénicité en cas d'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe qui suggèrent qu'une telle co-administration suscite des taux de séroconversion similaires et une réponse en anticorps anti-protéine S environ 30 % plus faible. La signification clinique de ces observations reste cependant inconnue.
- L'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 mesurée à partir de 7 jours après la deuxième injection dans les deux essais de phase 3 (2019nCoV-301) et estimée à 89,7 % IC 95 % [80,2 ; 94,6] pour l'essai au Royaume-Uni<sup>16</sup> (inclusion du 28/09/20 au 28/11/20) et à 90,4 % IC 95 % [82,9 ; 94,6] dans l'essai réalisé aux États-Unis et au Mexique<sup>17</sup> (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

---

<sup>16</sup> Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)

<sup>17</sup> Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

à l'inclusion et chez ceux atteints par des souches classées VOC/VOI, en particulier le variant Alpha qui était prédominant pendant la période où les deux études ont été réalisées.

- L'efficacité limitée du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 dans un essai de phase 2a/2b (2019nCoV-501) conduit en Afrique du Sud (EV = 48,6 % IC 95 % [28,4 ; 63,1])<sup>18</sup>, dans un contexte épidémiologique où le variant Beta, porteur d'une capacité à échapper au système immunitaire, représentait plus de 90 % des cas.
- L'excellente efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes sévères de Covid-19 constatée dans les trois essais avec 14 cas survenus à partir de 7 jours après la deuxième vaccination, tous dans le groupe placebo (5 / 2 770 dont 2 décès dans l'étude clinique 2019nCoV-501, 5 / 14 039 dans l'étude clinique 2019nCoV-302, et 4 / 25 452 dont 1 décès dans l'étude clinique 2019nCoV-301)<sup>19</sup>.
- Les données d'incidence cumulée dans l'essai de phase 3 aux États-Unis et au Mexique suggérant que la protection conférée par le vaccin apparaît approximativement 3 semaines après la première injection ; la durée de protection ne peut pas être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines)<sup>20</sup>.
- L'absence de données d'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 chez les personnes immunodéprimées, les femmes enceintes et allaitantes et les personnes de moins de 18 ans, l'absence de données d'efficacité sur les formes asymptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2 et sur les infections par les VOC/VOI ayant émergé après la fin du suivi dans les essais, en particulier les variants Delta et Omicron qui circulent actuellement en France.
- Les données sur l'interchangeabilité issues des études Com-Cov-2 (primovaccination) et Cov-Boost (rappel) qui suggèrent qu'il est possible d'utiliser NVX-CoV2373 après Vaxzevria (que ce soit en primovaccination ou en rappel) et après Comirnaty (en rappel uniquement). Aucune information n'est disponible à ce jour sur l'intérêt d'une vaccination hétérologue avec NVX-CoV2373 (que ce soit pour compléter la primovaccination ou pour le rappel) chez les personnes vaccinées avec Janssen ou Spikevax.
- Les données de tolérance de NVX-CoV2373 qui portent sur une analyse groupée de cinq essais cliniques menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Mexique<sup>21</sup>. Cette analyse inclut 30 058 sujets ayant reçu le vaccin et 19 892 sujets ayant reçu

<sup>18</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>

<sup>19</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659> ; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

<sup>20</sup> Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>

<sup>21</sup> Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055> ; Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659> ; Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021. [http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4) ; Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico.

le placebo. La durée médiane du suivi était de 70 jours après la deuxième dose. Au vu de l'ensemble de ces données, le vaccin semble bien toléré.

- Les événements indésirables (EI) locaux et systémiques les plus fréquents (observés dans les données groupées sur la tolérance) chez les participants âgés de 18 à 64 ans, notamment après la deuxième dose de Nuvaxovid : la sensibilité (69 %) et la douleur (58 %) au site d'injection, la fatigue (47 %), les maux de tête (43 %) ainsi que les malaises (37 %). Ces EI étaient moins fréquents après la première injection<sup>22</sup>. De façon générale, la fréquence des événements indésirables était plus élevée chez les participants de 18 à 64 ans que chez les 65 ans et plus. Les EI étaient généralement de gravité légère à modérée, avec une durée médiane inférieure ou égale à 2 jours pour les événements locaux, et inférieure ou égale à 1 jour pour les manifestations systémiques suivant la vaccination.
- Les fréquences faibles et similaires des EI graves dans les deux groupes comparés. Trois participants vaccinés ont rapporté des EIG que l'investigateur principal a considéré comme lié au vaccin, ce lien n'ayant pas été retenu par le promoteur (un cas d'inflammation du système nerveux central avec narcolepsie et paralysie du nerf péronier, un cas de myocardite et un cas de névralgie). Parmi les 20 décès survenus au cours des essais, aucun n'était lié à l'intervention et 7 étaient liés à la Covid-19, dont 1 dans le groupe vaccin (décès survenu 15 jours après la première dose donc exclu des analyses d'efficacité).
- Les études de toxicologie du développement et de la reproduction (DART) qui n'ont pas révélé d'effets nocifs du NVX-CoV2373 chez les animaux gravides et leurs descendants. Toutefois, dans les essais cliniques, un déséquilibre dans le nombre d'avortements spontanés a été noté chez les femmes enceintes du groupe vaccin (6/10) en comparaison au groupe placebo (1/6). Même si aucun de ces événements n'a pas été liés au vaccin par l'investigateur, les données cliniques disponibles sur l'innocuité du vaccin chez les femmes enceintes restent très limitées à ce jour.

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

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

La HAS considère que la mise à disposition de ce nouveau vaccin contre la Covid-19, basé sur l'utilisation d'une protéine recombinante, technologie ayant fait la preuve de son efficacité et de sa sécurité dans la production d'anciens vaccins, peut constituer un outil supplémentaire et être utilisé dans la stratégie vaccinale.

Dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé par une progression rapide du variant Omicron sur le territoire national, la HAS estime ainsi que l'utilisation du vaccin NVX-CoV2373, dans le cadre

---

N Engl J Med 2021. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185> ; Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, *et al.* Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. PLoS Med 2021;18(10):e1003769.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769> ; Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med 2020;383(24):2320-32.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>

<sup>22</sup> La sensibilité (51 %) et la douleur (35 %) au site d'injection, la fatigue (25 %), les maux de tête (24 %) et les malaises (14 %).

de son AMM conditionnelle, en primovaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans, pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.

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

**Toutefois, l'utilisation du vaccin Nuvaxovid doit être conditionnée par l'obtention rapide d'éléments permettant de présumer l'efficacité de ce vaccin sur les variants Delta et Omicron.** Faute de données d'efficacité en vie réelle, il conviendrait de disposer très rapidement de données *in vitro* évaluant l'effet neutralisant sur ces 2 variants des sérums de sujets vaccinés par NVX-Co2373.

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

### ***Place du vaccin Nuvaxovid dans la campagne de rappel***

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

### ***Interchangeabilité du vaccin Nuvaxovid***

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

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

### ***Co-administration du vaccin Nuvaxovid et d'autres vaccins***

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

## **Recommandations particulières**

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

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

### ***Chez la femme enceinte***

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

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

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



## Annexe 1. Méthode de travail

Cette recommandation vaccinale a été élaborée par le service Évaluation en Santé Publique et Évaluation des Vaccins (SESPEV), sous la direction de Patricia MINAYA-FLORES.

L'objectif de cette recommandation vaccinale étant de définir les conditions d'intégration du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de vaccination actuelle contre la Covid-19, l'instruction a été réalisée selon une procédure AVIVAC.

Les services de la HAS ont effectué la synthèse et l'analyse scientifique des données disponibles nécessaires pour préparer le projet de recommandation de la CTV. Les évaluateurs se sont appuyés sur les données soumises à la HAS par le laboratoire Novavax et des données issues de la littérature.

La recherche et la gestion documentaire ont été effectuées par Marie GEORGET et Marina RENNESSON, documentalistes, et Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste.

La synthèse et l'analyse scientifique de la littérature ont été réalisées par Thierry DEBORD, Andrea LASSERRE, Clément PIEL, Sindy RIOS-YEPES et Roland ANDRIANASOLO, sous la coordination d'Andrea LASSERRE et Clément PIEL.

Le présent document a fait l'objet d'un examen par la CTV le 4 janvier 2022 et d'une validation par le Collège de la HAS le 6 janvier 2022. Les rapporteurs de la CTV lors de l'examen de cette recommandation vaccinale étaient Daniel FLORET, Muriel NAPPEZ et Louise ROSSIGNOL.

### Question d'évaluation :

- **Population** : ensemble des personnes âgées de 18 ans résidant en France, éligibles à la vaccination contre la Covid-19 et non encore vaccinées, soit plus de 5 millions d'adultes selon les données du ministère de la santé en décembre 2021.
- **Intervention** : primovaccination avec le vaccin Nuvaxovid (laboratoire Novavax)
- **Compareurs** : autres vaccins contre la Covid-19 homologués en France (Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria, vaccin Covid-19 Janssen) ou placebo / absence de vaccination.
- **Critères d'évaluation** : immunogénicité, efficacité, sécurité.

### Recherche documentaire

La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française dans les bases Covid-19 research, Embase et Medline. Des recherches complémentaires ont été menées dans les bases de l'OMS, dans les bases de prépublications et sur le site de Science Direct.

Le tableau 12 présente de façon synthétique les étapes successives de l'interrogation dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline. La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et / ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche.

Les termes de recherche utilisés sont 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.

Tableau 12 : Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
<b>Vaccin anti-Covid Novavax</b>		2019- 12/2021
	((ti,ab,if(NVX-CoV2373) OR (ti,ab,if(novavax)) AND (ti,ab,if(vaccine*) AND (ti,ab(SARS-COV-2) OR ti,ab(SARSCov2) OR ti,ab(Covid*) OR ti,ab(coronavirus*) OR ti,ab(2019-nCov) OR EMB.EXACT("coronavirus disease 2019") OR Mesh.exact(COVID-19) OR mesh.exact(SARS-CoV-2))))	37 références
<b>Vaccin anti-Covid Novavax et variants (hors Delta)</b>		2019- 12/2021
	ti,ab,if(NVX-CoV2373) OR ti,ab,if(Nuvaxovid) OR ti,ab,if(Covovax) OR (ti,ab,if(novavax) OR EMB.EXACT("nvx-cov2373 vaccine"))	48 références
	EMB.EXACT("variant of concern") OR ti,ab,if(variant) OR ti,ab,if(variants) OR ti,ab,if(VOC)	
AND	ti,ab,if(delta) or ti,ab,if(B.1.617.2)	
NOT		
<b>Vaccin anti-Covid Novavax et variant Delta</b>		2019- 12/2021
	ti,ab,if(NVX-CoV2373) OR ti,ab,if(Nuvaxovid) OR ti,ab,if(Covovax) OR (ti,ab,if(novavax) OR EMB.EXACT("nvx-cov2373 vaccine"))	10 références
AND	ti,ab,if(delta) or ti,ab,if(B.1.617.2)	
<b>Vaccin anti-Covid Novavax et adjuvant Matrix</b>		2019- 12/2021
	ti,ab,if(NVX-CoV2373) OR ti,ab,if(Nuvaxovid) OR ti,ab,if(Covovax) OR (ti,ab,if(novavax) AND ti,ab,if(vaccine*)) OR EMB.EXACT("nvx-cov2373 vaccine")	20 références
AND	Ti,ab,if(Matrix) OR Ti,ab,if(Matrix-M) OR Ti,ab,if(adjuvant) ti,ab,if(Matrix-M1 PRE/0 Adjuvant) OR ti,ab,if(Matrix-M1)	
<b>Toxicité adjuvant Matrix</b>		2019- 12/2021
	EMB.EXACT("immunological adjuvant -- complication") OR EMB.EXACT("immunological adjuvant -- side effect") OR MESH.EXACT("Adjuvants, Immunologic -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Adjuvants, Immunologic -- toxicity") OR MESH.EXACT("Vaccination -- adverse effects") OR EMB.EXACT("vaccination -- side effect") OR (ti,ab,if(adjuvant*) AND ti(safety)) OR MESH.EXACT("Saponins -- adverse effects") OR MESH.EXACT("Saponins -- toxicity") OR EMB.EXACT.EXPLODE("saponin -- side effect")	28 références
AND	Ti,ab,if(Matrix) OR Ti,ab,if(Matrix-M) OR Ti,ab,if(adjuvant) ti,ab,if(Matrix-M1 PRE/0 Adjuvant) OR ti,ab,if(Matrix-M1)	
AND	Ti,ab,if(vaccination) OR Ti,ab,if(vaccinations) OR Ti,ab,if(vaccine) OR Ti,ab,if(vaccines) OR MESH.EXACT("Vaccination") OR EMB.EXACT("vaccination")	

## 2 – Veille

Une veille quotidienne systématique a été effectuée dans les bases de prépublications BioRxiv et MedRxiv, dans les bases Covid-19 research, Embase, Medline. Elle est encore en cours.

En parallèle une autre veille, également quotidienne, est menée sur la presse scientifique, les sites de référence des organismes en matière de vaccination ainsi qu'une veille médiatique (cf sites consultés).

Une surveillance quotidienne des essais cliniques est également effectuée

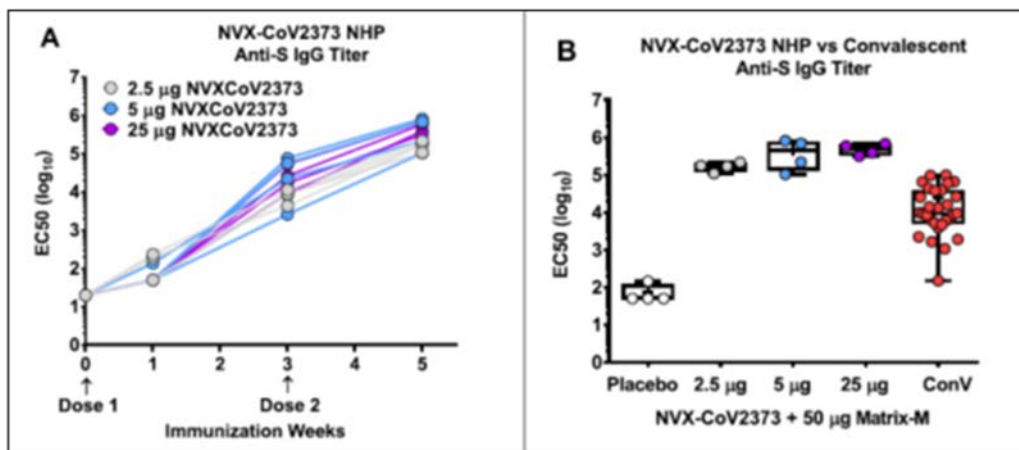
### 3 – Sites consultés

Académie nationale de médecine	Eurosurveillance	National Immunization Technical Advisory Groups - NITAG
Advisory Committee on Immunization Practices US - ACIP	Finnish institute for health and welfare - THL	National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE
Agence de la santé publique du Canada	Food and Drug Administration – FDA	National Institute of Mental Health - NIMH
Agence nationale de sécurité du médicament – ANSM	Global research database	National Institutes of Health – NIH
Agence Presse Médicale - APM	Government of Canada	Nature
Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ	Guidelines International Network – GIN	Nature medicine
Annals of Internal Medicine	Haut conseil de la santé publique – HCSP	New England journal of medicine – NEJM
Assistance publique – Hôpitaux de Paris - APHP	Health Cluster Net - HCN	New York Times
Australian Commission on Safety and Quality in Health Care	Health Information and Quality Authority - HIQA	News In Health - NIH
Australian Technical Advisory Group on Immunisation AUS – ATAGI	Health Management and Policy Alert	Norwegian Institute of Public Health - NIPH
Bibliothèque des rapports publics	Hospimédia	Novavax
British medical journal - BMJ	Infovac	Novel Coronavirus Information Center
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH	Institut de recherche et de documentation en économie de la santé – IRDES	Omedit Ile de France
Catalogue et index des sites médicaux de langue française - CISMéF	Institut national de la santé et de la recherche médicale - INSERM	Orphanet
Cell	Institut national de santé publique du Québec - INSPQ	Pan American Health Organization - PAHO
Center for Infectious Disease Research and Policy - CIDRAP	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS	Proceedings of the National Academy of Sciences - PNAS
Centers for Disease Control and Prevention – CDC	JAMA	Public health England - PHE
Centre fédéral d'expertise des soins de santé - KCE	JAMA Internal	République Française
Centre for Reviews and Dissemination databases - CRD	JAMA Oncology	Research Square
Centre national de la recherche scientifique - CNRS	JAMA Paediatrics	Robert Koch Institute ALL - RKI
Clinicals trials	JIM	Santé Canada
Cochrane Central Register of Controlled Trials - CENTRAL	Joint Committee on Vaccination and Immunisation – UK - JCVI	Santé publique France – SPF
Cochrane library	Journal of Infectious Disease	Santé publique Ontario

Collège national des généralistes enseignants - CNGE	King's Fund Library	Science
Comité consultatif national d'éthique - CCNE	Lancet COVID-19 Resource Centre	Service Public
Comité consultatif national de l'immunisation CA – CCNI	Lancet infectious disease	Ständige Impfkommission ALL - STIKO
Conseil supérieur de la santé – Belgique	Le Media Social	Strategic Advisory Group of Experts - SAGE
Coronavirus (COVID-19) Research Highlights	Le Monde	The conversation
COVID-19 Rapid Evidence Reviews database	LitCovid	The International Society for Quality in Health Care - ISQUA
Danish health authority - VCH	Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency - MHRA	The Lancet
Department of health - Australian government	Medscape	The Lancet Oncology
Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques - DREES	Ministère de la santé Israélien	TIC santé
Documentation Française	Ministère des Solidarités et de la Santé – France	Tripdatabase
EuNetHTA	Ministry of health - New Zealand	Vaccine
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC	National Advisory Committee on Immunization CA - NACI	World Health Organization - WHO
European medicines agency - EMA	National Health Services - NHS	

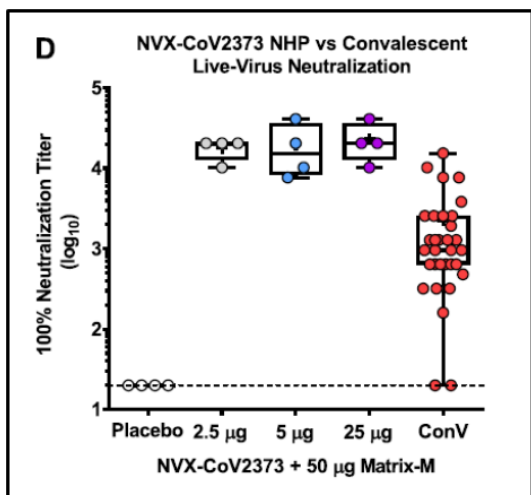
## Annexe 2. Résultats pré-cliniques chez les macaques

Des macaques immunisés avec un schéma prime/boost de 2,5, 5 et 25 µg du vaccin avec 25 µg ou 50 µg d'adjuvant Matrix-M ont développé des anticorps IgG anti-protéine S 21 jours après la première dose (MGT EC50 = 7 810, 22 386 et 21 472, respectivement). Deux semaines après la 2<sup>ème</sup> dose, les MGT EC50 des IgG anti-S augmentaient respectivement à 163 036, 335 017 et 469 739. Par comparaison, les Ac anti-S du SARS-CoV-2 dans le sérum de convalescents humains était 6,9 à 14,2 fois moins élevés (34) (Figure ci-dessous).



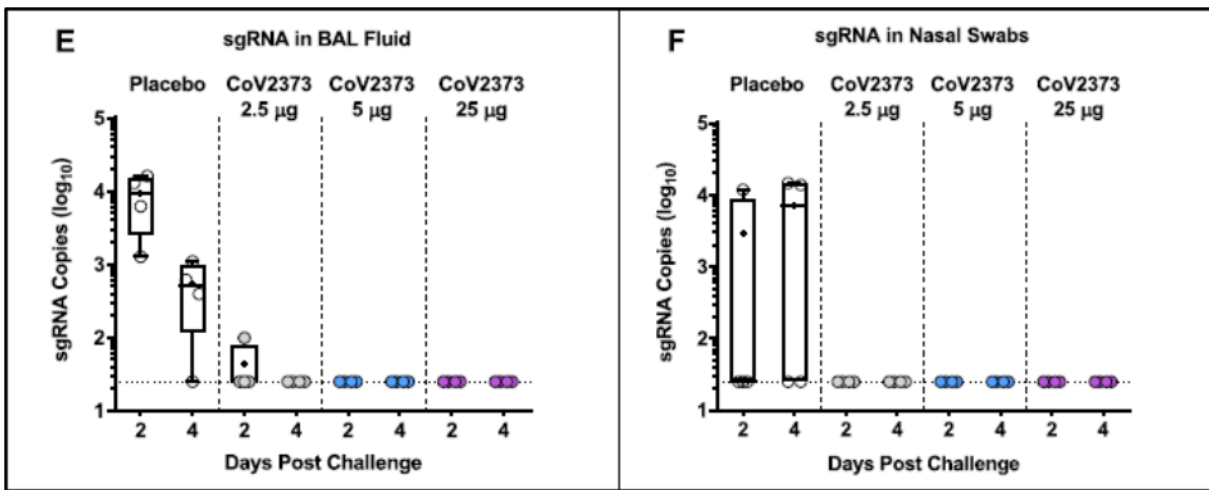
Immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 dans les macaques cynomolgus.

Les MGT des anticorps neutralisants chez les macaques immunisés étaient de 7,9 à 10,1 fois plus élevées que dans le sérum de convalescents humains (Figure ci-dessous).



Immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 dans les macaques cynomolgus, titres d'anticorps de neutralisation.

Après infection expérimentale avec du SARS-CoV-2 par voie nasale ou intra-trachéale, les macaques immunisés n'avaient pas de RNA subgénomique viral détectable dans le LBA (sauf 1 animal immunisé avec une faible dose, positif à J2 et négatif à J4). Aucun RNA viral n'était détectable dans les prélèvements nasaux chez les animaux vaccinés avec NVX-CoV2373 (Figure ci-dessous).



Immunogénicité du vaccin NVX-CoV2373 dans les macaques cynomolgus, copies d'ARN subgénomique (ARNsga) dans le liquid BAL (E) et les écouvillons nasaux (F) 2 et 4 jours après la provoaction du virus SARS-SoV-2 dans les macaques placebo et NVX-CoV2373 immunisés.

### Annexe 3. Données d'immunogénicité issues de l'étude 2019nCoV-101 Partie 2

Il s'agit d'un essai de phase 1/2, randomisé, contrôlé versus placebo, en simple insu (observateur), évaluant un schéma à 1 ou 2 injections pour 2 concentrations d'antigène : 5- $\mu$ g et 25- $\mu$ g de rSARS-CoV-2 avec 50- $\mu$ g d'adjuvant Matrix-M1. Dans 9 centres en Australie et 8 aux USA, les participants éligibles à l'essai étaient des hommes et des femmes non enceintes, de 18 à 84 ans, avec un indice de masse corporelle entre 18 et 35 kg/m<sup>2</sup>.

Un total de 1 283 participants a reçu une première injection, répartis en 5 groupes d'après Formica *et al.*, 2021 (12)

Groupe	A	B	C	D	E	Total
Dose 1 /Dose2	Placebo/ Placebo	5 $\mu$ g+M1/ 5 $\mu$ g+M1	5 $\mu$ g+M1/ Placebo	25 $\mu$ g+M1/ 25 $\mu$ g+M1/	25 $\mu$ g+M1/ Placebo	
N	255	258	256	259	255	1 283

L'évaluation de l'immunogénicité a été réalisée à J0 (inclusion), J21 et J35 par :

- Le dosage des IgG anti-spike par test Elisa avec une séropositivité définie par un titre supérieur à la limite inférieure de quantification (LLOQ, 200 unités Elisa/ml),
- Le dosage des anticorps neutralisants spécifiques du virus sauvage par un test de micro-neutralisation avec une séropositivité définie par un titre supérieur à la LLOQ (titre de 20).

#### Résultats

- Réponse en IgG anti-spike

Pour le critère d'évaluation principal à J35 (14 jours après la deuxième dose), les participants de 18 à 84 ans qui ont reçu une vaccination complète, indépendamment du statut sérologique vis-à-vis du SARS-CoV à l'inclusion, ont des moyennes géométriques des titres (MGT) des Ac anti-spike élevées et similaires pour les 2 schémas à 2 doses de 5- $\mu$ g et 25- $\mu$ g de NVX-CoV2373 (44 421 et 46 459, respectivement).

Ces réponses correspondent à une multiplication d'un facteur 386 et 385 respectivement des MGT (GMFR) par rapport à l'inclusion. Les taux des séroconversion (SCR), définis par le pourcentage de participants ayant un titre post-vaccination multiplié par un facteur  $\geq 4$ , sont de 98,3 % et 99,6 % respectivement, comparé à 1,3 % pour le placebo.

Résumé des concentrations sériques d'anticorps IgG spécifiques à l'antigène protéique SRAS-CoV-2 rS au jour 35 suivant la vaccination complète contre le SARS-CoV-2 rS et l'adjuvant Matrix-M1 chez les participants adultes en bonne santé âgés de 18 à 84 ans ensemble d'analyse d'immunogénicité PP).

Vaccine Group	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E	Group B+D
SARS-CoV-2 rS Dose 1/2 (µg)	0/0	5/5	5/0	25/25	25/0	5/5 + 25/25
Matrix-M1 Adjuvant Dose 1/2 (µg)	0/0	50/50	50/0	50/50	50/0	50/50 + 50/50
<b>Day 35</b>						
n1	238	240	241	236	243	476
GMT (EU/mL)	126.1	44420.9	894.0	46459.3	1951.3	45420.1
95% CI <sup>1</sup>	114.0, 139.4	37929.1, 52023.8	744.1, 1074.0	40839.4, 52852.5	1658.3, 2296.1	41024.4, 50286.8
GMFR referencing Group A	n/a	368.6	n/a	368.0	n/a	368.3
95% CI <sup>1</sup>	n/a	306.7, 443.1	n/a	314.7, 430.2	n/a	312.9, 433.5
GMFR referencing Day 0	1.0	385.6	7.4	384.9	15.4	385.3
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.1	325.5, 456.8	6.3, 8.7	334.7, 442.7	13.3, 17.9	345.2, 429.9
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	3/238 (1.3)	236/240 (98.3)	163/241 (67.6)	235/236 (99.6)	211/243 (86.8)	471/476 (98.9)
95% CI <sup>3</sup>	0.3, 3.6	95.8, 99.5	61.3, 73.5	97.7, 100.0	81.9, 90.8	97.6, 99.7
SCR referencing Group A	n/a	97.1	n/a	98.3	n/a	97.7

Abbreviations: CI = confidence interval; EU = ELISA units; GMFR = geometric mean fold rise; GMT = geometric mean titer;; n1 = number of participants in the PP-Immunogenicity Set within each visit with non missing data; n/a = not applicable;; SCR = seroconversion rate.

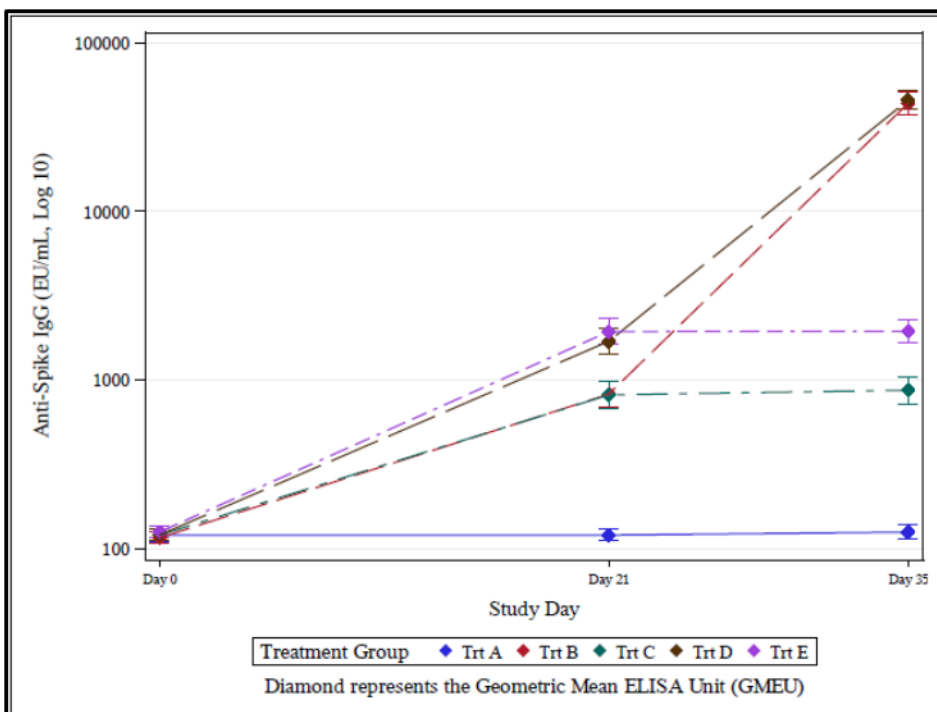


Figure Line Plots du titre moyen géométrique (IC 95 %) pour l'antigène protéique de l'IgG sérique spécifique pour l'antigène protéique du SRAS-CoV-2 rS après la vaccination avec le SARS-CoV-2 rS et l'adjuvant M1 chez les participants adultes en bonne santé de 18 à 84 ans (PP Analysis Set).

Dans les deux groupes d'âge (18 à ≤ 64 ans ou 65 et plus), 97,3 % des participants avaient un statut sérologique négatif vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion, témoignant de la faible proportion d'exposition au virus de cette population.

Après la première dose, à J21, avec 5-µg NVX-CoV2373 (groupes B and C combinés) et 25-µg NVX-CoV2373 (groupes D and E combinés), les MGT des Ac anti-spike sont plus élevées pour les participants les plus jeunes que pour les plus âgés. Les taux de séroconversion sont également plus élevés pour les plus jeunes (79 % et 93 % pour 5-µg première dose et 25-µg première dose, respectivement, 43 % et 75 % pour les participants plus âgés par dose, respectivement).



**Tableau Résumé des niveaux d'anticorps IgG sériques spécifiques pour l'antigène protéique SARS-CoV-2 rS après la vaccination avec SARS-CoV-2 rS 31, quel que soit le statut sérologique de référence – Comparaison des groupes vaccinaux individuels par tranche d'âge : 18 à 59 ans (PP Analysis Set)**

Vaccine Group	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E
SARS-CoV-2 rS Dose 1/2 (µg)	0/0	5/5	5/0	25/25	25/0
Matrix-M1 Adjuvant Dose 1/2 (µg)	0/0	50/50	50/0	50/50	50/0
<b>Day 0</b>					
n1	138	137	140	143	139
GMT (EU/mL)	116.5	119.1	123.4	125.2	119.6
95% CI <sup>1</sup>	105.2, 128.9	105.6, 134.2	111.3, 136.8	110.7, 141.7	107.6, 132.9
<b>Day 21</b>					
n1	137	135	139	142	133
GMT (EU/mL)	121.0	1374.0	1457.8	3155.7	2897.6
95% CI <sup>1</sup>	108.7, 134.7	1109.4, 1701.7	1170.6, 1815.4	2543.3, 3915.7	2341.4, 3586.0
GMFR referencing Group A	n/a	11.1	11.4	24.2	23.2
95% CI <sup>1</sup>	n/a	9.0, 13.7	9.1, 14.1	19.5, 30.1	18.9, 28.3
GMFR referencing Day 0	1.0	11.5	11.8	25.2	24.0
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.1	9.4, 14.1	9.6, 14.5	20.5, 30.9	19.7, 29.3
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	2/137 (1.5)	106/135 (78.5)	110/139 (79.1)	133/142 (93.7)	123/133 (92.5)
95% CI <sup>3</sup>	0.2, 5.2	70.6, 85.1	71.4, 85.6	88.3, 97.1	86.6, 96.3
SCR referencing Group A	n/a	77.1	77.7	92.2	91.0
<b>Day 35</b>					
n1	135	127	134	137	133
GMT (EU/mL)	123.9	65019.1	1493.4	58773.8	2644.3
95% CI <sup>1</sup>	109.0, 140.9	55484.8, 76191.9	1206.1, 1849.2	51611.7, 66929.8	2175.6, 3213.9
GMFR referencing Group A	n/a	507.9	11.4	438.2	20.7
95% CI <sup>1</sup>	n/a	412.0, 626.1	9.2, 14.2	365.1, 526.0	17.0, 25.2
GMFR referencing Day 0	1.1	538.6	12.1	464.7	21.9
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.2	442.1, 656.2	9.9, 14.9	395.2, 546.4	18.3, 26.3
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	2/135 (1.5)	126/127 (99.2)	109/134 (81.3)	137/137 (100.0)	125/133 (94.0)
95% CI <sup>3</sup>	0.2, 5.2	95.7, 100.0	73.7, 87.5	97.3, 100.0	88.5, 97.4
SCR referencing Group A	n/a	97.7	79.9	98.5	92.5

Après la 2<sup>ème</sup> dose dans les groupes B et D (groupe B—2 doses de 5-µg NVX-CoV2373 et groupe D—2 doses de 25-µg NVX-CoV2373), à J35, il y a une forte augmentation de MGT des Ac anti-spike par rapport à la réponse immunitaire post-1ère dose, et là encore les réponses sont plus élevées chez les plus jeunes. Les réponses immunitaires anti-spike sont similaires dans le groupe B et D. Dans le groupe d'âge 18-59 ans, pour les participants du groupe B (2 doses de 5-µg NVX-CoV2373), à J35, les MGT des IgG anti-spike sont de 65 019, avec un GMFR de 538,6 et un taux de séroconversion de 99,2 %.

**Tableau Résumé des niveaux d'anticorps IgG sériques spécifiques pour l'antigène protéique SARS-CoV-2 rS après la vaccination avec L'adjuvant - M1, quel que soit le statut sérologique de référence – Comparaison des groupes vaccinaux individuels selon les strates d'âge : 60 à 84 ans (PP Analyse Set)**

Vaccine Group	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E
SARS-CoV-2 rS Dose 1/2 (µg)	0/0	5/5	5/0	25/25	25/0
Matrix-M1 Adjuvant Dose 1/2 (µg)	0/0	50/50	50/0	50/50	50/0
<b>Day 0</b>					
n1	111	117	117	112	117
GMT (EU/mL)	125.9	113.0	117.6	115.5	134.0
95% CI <sup>1</sup>	109.6, 144.6	102.9, 124.0	103.6, 133.5	106.0, 125.8	116.7, 153.9
<b>Day 21</b>					
n1	108	116	114	107	114
GMT (EU/mL)	120.0	456.4	403.6	746.3	1214.3
95% CI <sup>1</sup>	106.0, 135.9	361.9, 575.6	308.8, 527.4	592.2, 940.5	932.7, 1580.8
GMFR referencing Group A	n/a	4.2	3.6	6.8	9.4
95% CI <sup>1</sup>	n/a	3.4, 5.3	2.8, 4.6	5.4, 8.5	7.3, 12.0
GMFR referencing Day 0	1.0	4.0	3.5	6.5	9.0
95% CI <sup>1</sup>	0.9, 1.0	3.3, 5.0	2.8, 4.3	5.2, 8.1	7.1, 11.4
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	0/108 (0)	53/116 (45.7)	46/114 (40.4)	73/107 (68.2)	92/114 (80.7)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 3.4	36.4, 55.2	31.3, 49.9	58.5, 76.9	72.3, 87.5
SCR referencing Group A	n/a	45.7	40.4	68.2	80.7
<b>Day 35</b>					
n1	107	114	112	105	110
GMT (EU/mL)	127.8	28136.6	457.9	32871.2	1347.5
95% CI <sup>1</sup>	109.2, 149.6	21616.6, 36623.3	351.1, 597.1	26189.5, 41257.5	1041.5, 1743.5
GMFR referencing Group A	n/a	253.1	3.8	281.2	9.7
95% CI <sup>1</sup>	n/a	187.7, 341.1	3.0, 5.0	216.8, 364.7	7.5, 12.5
GMFR referencing Day 0	1.0	257.7	3.9	286.3	9.9
95% CI <sup>1</sup>	0.9, 1.1	197.1, 336.9	3.1, 4.9	226.6, 361.8	7.9, 12.3
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1/107 (0.9)	111/114 (97.4)	55/112 (49.1)	104/105 (99.0)	86/110 (78.2)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 5.1	92.5, 99.5	39.5, 58.7	94.8, 100.0	69.3, 85.5
SCR referencing Group A	n/a	96.4	48.2	98.1	77.2

Dans le groupe d'âge 60-84 ans, les MGT des IgG anti-spike sont de 28 137, avec un GMFR de 257,7 et un taux de séroconversion comparable à celui des plus jeunes : 97,4 %.

## – Réponse en anticorps neutralisants

A l'inclusion et pour le contrôle à J35, environ 25 participants par groupe et sous-groupe d'âge ont des résultats évaluables (tableaux ci-dessous). À l'inclusion le taux des Ac neutralisants était inférieur à la LLOQ pour la plupart des participants. Les réponses en Ac neutralisants (MGT), et les taux de séroconversion augmentent après la 1<sup>ère</sup> dose pour tous les groupes non-placebo, avec des valeurs plus élevées dans le groupe 18-59 ans.

Tableau Résumé des anticorps neutralisants propres au virus de type sauvage du SRAS-CoV-2 après la vaccination avec le SRAS-CoV-2 rS Matrix- M1, quel que soit le statut de référence chez les participants adultes en bonne santé âgés de 18 à 59 ans – Comparaison des groupes vaccinaux individuels (ensemble d'analyse du PP)(PP Analysis Set)

Vaccine Group	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E
SARS-CoV-2 rS Dose 1/2 (µg)	0/0	5/5	5/0	25/25	25/0
Matrix-M1 Adjuvant Dose 1/2 (µg)	0/0	50/50	50/0	50/50	50/0
<b>Day 0</b>					
n1	26	24	31	23	24
GMT	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
95% CI	10.0, 10.0	10.0, 10.0	10.0, 10.0	10.0, 10.0	10.0, 10.0
<b>Day 21</b>					
n1	11	8	12	11	10
GMT	10.0	36.7	44.9	132.4	60.6
95% CI <sup>1</sup>	10.0, 10.0	12.3, 109.4	26.5, 75.9	64.2, 273.2	17.9, 205.2
GMFR referencing Group A	n/a	3.7	4.5	13.2	6.1
95% CI	n/a	1.6, 8.3	2.7, 7.5	6.7, 26.1	2.1, 17.7
GMFR referencing Day 0	1.0	3.7	4.5	13.2	6.1
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.0	1.2, 10.9	2.7, 7.6	6.4, 27.3	1.8, 20.5
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	0/11 (0.0)	3/8 (37.5)	8/12 (66.7)	10/11 (90.9)	7/10 (70.0)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 28.5	8.5, 75.5	34.9, 90.1	58.7, 99.8	34.8, 93.3
SCR referencing Group A	n/a	37.5	66.7	90.9	70.0
95% CI <sup>3</sup>	n/a	4.9, 70.1	33.4, 86.5	57.6, 98.4	35.5, 89.5
<b>Day 35</b>					
n1	26	23	29	23	23
GMT	11.4	2200.8	26.6	1783.1	52.5
95% CI <sup>1</sup>	8.7, 15.0	1342.6, 3607.5	18.1, 39.3	1191.9, 2667.7	31.3, 88.0
GMFR referencing Group A	n/a	192.6	2.3	156.1	4.6
95% CI	n/a	113.0, 328.3	1.4, 3.8	98.0, 248.4	2.6, 8.0
GMFR referencing Day 0	1.1	220.1	2.7	178.3	5.2
95% CI <sup>1</sup>	0.9, 1.5	134.3, 360.7	1.8, 3.9	119.2, 266.8	3.1, 8.8
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1/26 (3.8)	23/23 (100.0)	13/29 (44.8)	23/23 (100.0)	15/23 (65.2)
95% CI <sup>3</sup>	0.1, 19.6	85.2, 100.0	26.4, 64.3	85.2, 100.0	42.7, 83.6
SCR referencing Group A	n/a	96.2	41.0	96.2	61.4
95% CI <sup>3</sup>	n/a	79.7, 99.3	20.2, 59.7	79.7, 99.3	37.9, 78.6

Les réponses en Ac neutralisants sont similaires pour les groupes B et D après la 2<sup>ème</sup> dose. Dans le groupe B (2 doses de 5-µg NVX-CoV2373), à J35, les MGT des Ac neutralisants sont de 2 201, le GMFR est de 220 et le taux de séroconversion de 100 % pour les 18-59 ans (tableau ci-dessous). Pour les 60-84 ans, les MGT des Ac neutralisants sont de 981, le GMFR de 98 et le taux de séroconversion de 100 %, similaire à celui des 18-59 ans.

Les réponses en Ac neutralisants pour les 2 schémas à 5 et 25-µg, dans les 2 groupes d'âge sont supérieures à celles d'un échantillon de sérums de convalescents (12).

**Tableau Summary of Neutralizing Antibodies Specific for SARS-CoV-2 Wild-Type Virus Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant Regardless of Baseline Serostatus in Healthy Adult Participants 60 to 84 Years of Age – Comparison of Individual Vaccine Groups (PP Analysis Set)**

Vaccine Group	Group A	Group B	Group C	Group D	Group E
SARS-CoV-2 rS Dose 1/2 (µg)	0/0	5/5	5/0	25/25	25/0
Matrix-M1 Adjuvant Dose 1/2 (µg)	0/0	50/50	50/0	50/50	50/0
<b>Day 0</b>					
n1	25	27	26	26	24
GMT (MN <sub>50</sub> )	10.0	11.1	10.0	10.0	10.0
95% CI	10.0, 10.0	9.0, 13.7	10.0, 10.0	10.0, 10.0	10.0, 10.0
<b>Day 21</b>					
n1	10	13	10	10	10
GMT	10.0	42.2	18.7	32.5	32.5
95% CI <sup>1</sup>	10.0, 10.0	15.7, 113.5	10.8, 32.2	14.0, 75.6	15.5, 68.2
GMFR referencing Group A	n/a	3.4	1.9	3.2	3.2
95% CI	n/a	1.6, 7.4	1.1, 3.1	1.5, 7.1	1.6, 6.5
GMFR referencing Day 0	1.0	3.4	1.9	3.2	3.2
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.0	1.7, 6.9	1.1, 3.2	1.4, 7.6	1.5, 6.8
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	0/10 (0.0)	6/13 (46.2)	3/10 (30.0)	5/10 (50.0)	5/10 (50.0)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 30.8	19.2, 74.9	6.7, 65.2	18.7, 81.3	18.7, 81.3
SCR referencing Group A	n/a	46.2	30.0	50.0	50.0
95% CI <sup>3</sup>	n/a	12.3, 71.3	-3.2, 61.0	14.7, 76.8	14.7, 76.8
<b>Day 35</b>					
n1	25	26	26	26	24
GMT	10.0	980.5	15.7	1034.2	27.5
95% CI <sup>1</sup>	10.0, 10.0	559.8, 1717.1	12.1, 20.4	639.8, 1671.6	17.9, 42.3
GMFR referencing Group A	n/a	98.0	1.6	103.4	2.7
95% CI	n/a	56.1, 171.3	1.2, 2.0	64.1, 166.8	1.8, 4.1
GMFR referencing Day 0	1.0	98.0	1.6	103.4	2.7
95% CI <sup>1</sup>	1.0, 1.0	56.0, 171.7	1.2, 2.0	64.0, 167.2	1.8, 4.2
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	0/25 (0.0)	26/26 (100.0)	6/26 (23.1)	25/26 (96.2)	11/24 (45.8)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 13.7	86.8, 100.0	9.0, 43.6	80.4, 99.9	25.6, 67.2
SCR referencing Group A	n/a	100.0	23.1	96.2	45.8
95% CI <sup>3</sup>	n/a	85.7, 100.0	8.1, 42.3	80.6, 99.3	27.7, 65.1

### – Réponse immunitaire cellulaire

Les groupes vaccinés à 2 doses de vaccin avec adjuvant ont les réponses cellulaires T spécifiques d'antigène les plus fortes, avec une relative orientation vers la voie cytokinique Th1.

## Annexe 4. Données d'immunogénicité issues de l'étude 2019nCoV-501

### IgG anti-spike

Les MGT des IgG anti-S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-négatifs et positifs de 18 à 84 ans (tableau ci-dessous) :

- Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (46 151,1 vs 337,1 EU/mL et 98,4 % vs 6,0 %, respectivement) ;
- Participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (30 520,6 vs 126,0 EU/mL et 99,4 % vs 3,6 %, respectivement) ;
- Participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (100 534,1 vs 1 738.3 EU/mL et 97,0 % vs 10,0 %, respectivement).

Tableau : Summary of Serum IgG Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 rS Protein Antigen at Day 21 and Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in All Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo Groups (PP Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 1322	Placebo N = 1255	NVX-CoV2373 N = 721	Placebo N = 784	NVX-CoV2373 N = 2046	Placebo N = 2044
<b>Baseline</b>						
n1	1322	1255	721	784	2043	2039
GMT (EU/mL)	111.6	113.8	1720.2	1535.8	293.1	309.5
95% CI <sup>1</sup>	109.6, 113.7	111.5, 116.1	1548.1, 1911.6	1377.1, 1712.9	273.6, 314.0	288.5, 332.0
<b>Day 21</b>						
n1	1296	1225	701	760	2000	1989
GMT (EU/mL)	1147.4	119.2	21027.2	1411.2	3179.9	306.8
95% CI <sup>1</sup>	1073.2, 1226.8	115.3, 123.2	18512.4, 23883.6	1268.7, 1569.7	2914.9, 3469.1	286.2, 329.0
GMFR referencing Day 0	10.3	1.0	12.1	0.9	10.9	1.0
95% CI <sup>1</sup>	9.6, 11.0	1.0, 1.1	11.0, 13.4	0.9, 1.0	10.3, 11.5	1.0, 1.0
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1035/1322 (79.9)	26/1255 (2.1)	573/701 (81.7)	29/760 (3.8)	1608/2000 (80.4)	55/1989 (2.8)
95% CI <sup>3</sup>	77.6, 82.0	1.4, 3.1	78.7, 84.5	2.6, 5.4	78.6, 82.1	2.1, 3.6
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	82/1322 (6.3)	8/1255 (0.7)	556/701 (79.3)	88/760 (11.6)	638/2000 (31.9)	96/1989 (4.8)
95% CI <sup>3</sup>	5.1, 7.8	0.3, 1.3	76.1, 82.3	9.4, 14.1	29.9, 34.0	3.9, 5.9
<b>Day 35</b>						
n1	1274	1217	677	731	1954	1952
GMT (EU/mL)	30520.6	126.0	100534.1	1738.3	46151.1	337.1
95% CI <sup>1</sup>	28687.9, 32470.4	121.2, 131.0	92902.4, 108792.7	1572.8, 1921.2	43687.8, 48753.3	313.7, 362.2
GMFR referencing Day 0	273.1	1.1	56.0	1.1	157.5	1.1
95% CI <sup>1</sup>	256.2, 291.0	1.1, 1.1	50.7, 61.8	1.0, 1.2	147.9, 167.9	1.1, 1.1
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1266/1274 (99.4)	44/1217 (3.6)	657/677 (97.0)	73/731 (10.0)	1923/1954 (98.4)	117/1952 (6.0)
95% CI <sup>3</sup>	98.8, 99.7	2.6, 4.8	95.5, 98.2	7.9, 12.4	97.8, 98.9	5.0, 7.1

Les MGT des IgG anti-S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-négatifs de 18 à 84 ans (tableau ci-dessous)

- Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (47 103,8 vs 334,9 EU/mL et 98,5 % vs 5,9 %, respectivement) ;
- Chez les participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (31 631,8 vs 125,0 EU/mL et 99,3 % vs 3,4 %, respectivement) ;
- Chez les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (100 666,1 vs 1 730,9 EU/mL et 97,3 % vs 10,1 %, respectivement).

Tableau : Summary of Serum IgG Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 rS Protein Antigen at Day 21 and Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in Healthy HIV-Negative Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo Groups (PP-Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 1260	Placebo N = 1190	NVX-CoV2373 N = 682	Placebo N = 746	NVX-CoV2373 N = 1945	Placebo N = 1941
<b>Baseline</b>						
n1	1260	1190	682	746	1942	1936
GMT (EU/mL)	111.4	113.9	1713.0	1525.2	290.9	309.6
95% CI <sup>1</sup>	109.4, 113.5	111.6, 116.3	1536.2, 1910.0	1361.6, 1708.4	271.1, 312.2	288.0, 332.8
<b>Day 21</b>						
n1	1234	1161	662	724	1899	1889
GMT (EU/mL)	1195.3	118.8	21137.5	1398.3	3253.5	306.0
95% CI <sup>1</sup>	1116.6, 1279.5	114.9, 122.8	18571.1, 24058.6	1252.2, 1561.4	2978.7, 3553.6	284.9, 328.8
GMFR referencing Day 0	10.7	1.0	12.2	0.9	11.2	1.0
95% CI <sup>1</sup>	10.0, 11.5	1.0, 1.1	11.1, 13.5	0.9, 1.0	10.6, 11.9	1.0, 1.0
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1003/1234 (81.3)	24/1161 (2.1)	544/662 (82.2)	28/724 (3.9)	1547/1899 (81.5)	52/1889 (2.8)
95% CI <sup>3</sup>	79.0, 83.4	1.3, 3.1	79.0, 85.0	2.6, 5.5	79.6, 83.2	2.1, 3.6
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	81/1234 (6.6)	7/1161 (0.6)	526/662 (79.5)	86/724 (11.9)	607/1899 (32.0)	93/1889 (4.9)
95% CI <sup>3</sup>	5.2, 8.1	0.2, 1.2	76.2, 82.5	9.6, 14.5	29.9, 34.1	4.0, 6.0
<b>Day 35</b>						
n1	1216	1153	638	693	1857	1850
GMT (EU/mL)	31631.8	125.0	100666.1	1730.9	47103.8	334.9
95% CI <sup>1</sup>	29712.6, 33675.1	120.2, 130.0	92996.2, 108968.5	1561.4, 1918.8	44575.2, 49775.7	311.0, 360.5
GMFR referencing Day 0	283.7	1.1	56.1	1.1	162.4	1.1
95% CI <sup>1</sup>	266.0, 302.5	1.1, 1.1	50.7, 62.2	1.0, 1.2	152.2, 173.4	1.0, 1.1
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1208/1216 (99.3)	39/1153 (3.4)	621/638 (97.3)	70/693 (10.1)	1829/1857 (98.5)	109/1850 (5.9)
95% CI <sup>3</sup>	98.7, 99.7	2.4, 4.6	95.8, 98.4	8.0, 12.6	97.8, 99.0	4.9, 7.1

Les MGT des IgG anti-S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-positifs de ≥ 18 à ≤ 84 ans (Tableau 28) :

- Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (31 210,8 vs 379,1 EU/mL et 96,9 % vs 7,8 %, respectivement) ;
- Chez les participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (14 420,5 vs 146,5 EU/mL et 100 % vs 7,8 %, respectivement) ;
- Chez les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (98 399,5 vs 1 880,2 EU/mL et 92,3 % vs 7,9 %, respectivement).

Tableau : Summary of Serum IgG Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 rS Protein Antigen at Day 21 and Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in HIV-Positive Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo Groups (PP-Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 62	Placebo N = 65	NVX-CoV2373 N = 39	Placebo N = 38	NVX-CoV2373 N = 101	Placebo N = 103
<b>Baseline</b>						
n1	62	65	39	38	101	103
GMT (EU/mL)	116.0	110.9	1852.9	1760.7	338.2	307.5
95% CI <sup>1</sup>	104.1, 129.3	101.9, 120.6	1195.4, 2871.9	1246.1, 2487.8	245.3, 466.2	229.0, 412.8
<b>Day 21</b>						
n1	62	64	39	36	101	100
GMT (EU/mL)	508.6	126.5	19240.0	1698.3	2068.5	322.3
95% CI <sup>1</sup>	382.2, 676.9	103.5, 154.8	9824.8, 37678.0	1182.0, 2440.0	1298.3, 3295.5	237.2, 437.9
GMFR referencing Day 0	4.4	1.1	10.4	1.0	6.1	1.1
95% CI <sup>1</sup>	3.4, 5.7	1.0, 1.3	6.4, 16.8	0.7, 1.3	4.8, 7.9	0.9, 1.3
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	32/62 (51.6)	2/64 (3.1)	29/39 (74.4)	1/36 (2.8)	61/101 (60.4)	3/100 (3.0)
95% CI <sup>3</sup>	38.6, 64.5	0.4, 10.8	57.9, 87.0	0.1, 14.5	50.2, 70.0	0.6, 8.5
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1/62 (1.6)	1/65 (1.6)	30/39 (76.9)	2/36 (5.6)	31/101 (30.7)	3/100 (3.0)
95% CI <sup>3</sup>	0.0, 8.7	0.0, 8.4	60.7, 88.9	0.7, 18.7	21.9, 40.7	0.6, 8.5
<b>Day 35</b>						
n1	58	64	39	38	97	102
GMT (EU/mL)	14420.5	146.5	98399.5	1880.2	31210.8	379.1
95% CI <sup>1</sup>	10603.0, 19612.3	117.5, 182.7	61857.0, 156529.7	1220.2, 2897.1	22665.4, 42977.9	275.2, 522.2
GMFR referencing Day 0	123.0	1.3	53.1	1.1	87.8	1.2
95% CI <sup>1</sup>	89.7, 168.8	1.1, 1.6	34.2, 82.6	0.7, 1.6	67.2, 114.7	1.0, 1.5
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	58/58 (100.0)	5/64 (7.8)	36/39 (92.3)	3/38 (7.9)	94/97 (96.9)	8/102 (7.8)
95% CI <sup>3</sup>	93.8, 100.0	2.6, 17.3	79.1, 98.4	1.7, 21.4	91.2, 99.4	3.4, 14.9

## Anticorps neutralisants

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-négatifs et positifs de 18 à 84 ans

- Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (1 160 vs 21,2 et 97,1 % vs 6,4 %, respectivement) ;
- Chez les participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (688 vs 10,9 et 97,1 % vs 2,2 %, respectivement) ;
- Chez les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (3 083,7 vs 64,3 et 97,1 % vs 13,4 %, respectivement).

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-négatifs de 18 à 84 ans

- Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (1 188,1 vs 21.2 et 97,2 % vs 6,3 %, respectivement)
- Chez les participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (714,7 vs 10,8 et 97,1 % vs 2 %, respectivement)
- Chez les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (3 105 vs 64,4 et 97,4 % vs 13,4 %, respectivement)

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 vs placebo chez les participants HIV-positifs de 18 à 84 ans Indépendamment du statut sérologique vis à vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (740,3 vs 21.9 et 96 % vs 8,9 %, respectivement) ;

- Chez les participants séronégatifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (320 vs 12 et 98,4 % vs 6,3 %, respectivement) ;
- Chez les participants séropositifs au SARS-CoV-2 à l'inclusion (2 748,6 vs 61,5 and 92,3 % vs 13,5 %, respectivement)

Summary of Serum Neutralizing Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 Wild-Type Virus at Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in All Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo Groups (PP-Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 1325	Placebo N = 1262	NVX-CoV2373 N = 723	Placebo N = 782	NVX-CoV2373 N = 2054	Placebo N = 2051
<b>Baseline</b>						
n1	1318	1252	719	772	2043	2031
GMT	10.2	10.3	57.8	53.0	18.8	19.3
95% CI <sup>1</sup>	10.1, 10.3	10.1, 10.4	52.6, 63.5	48.5, 58.0	17.9, 19.7	18.3, 20.2
<b>Day 35</b>						
n1	1285	1225	689	737	1979	1968
GMT	688.0	10.9	3083.7	64.3	1160.0	21.2
95% CI <sup>1</sup>	640.6, 738.9	10.6, 11.1	2801.8, 3393.9	58.3, 70.8	1086.8, 1238.2	20.1, 22.4
GMFR referencing Day 0	67.7	1.1	52.3	1.2	61.9	1.1
95% CI <sup>1</sup>	63.0, 72.7	1.0, 1.1	47.5, 57.6	1.1, 1.3	58.4, 65.5	1.1, 1.1
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1248/1285 (97.1)	27/1225 (2.2)	669/689 (97.1)	99/737 (13.4)	1922/1979 (97.1)	126/1968 (6.4)
95% CI <sup>3</sup>	96.1, 98.0	1.5, 3.2	95.6, 98.2	11.1, 16.1	96.3, 97.8	5.4, 7.6
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	871/1285 (67.8)	5/1225 (0.4)	628/689 (91.1)	59/737 (8.0)	1503/1979 (75.9)	65/1968 (3.3)
95% CI <sup>3</sup>	65.1, 70.3	0.1, 0.9	88.8, 93.2	6.1, 10.2	74.0, 77.8	2.6, 4.2

Summary of Serum Neutralizing Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 Wild-Type Virus at Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in Healthy HIV-Negative Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo

Groups (PP-Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 1262	Placebo N = 1196	NVX-CoV2373 N = 684	Placebo N = 743	NVX-CoV2373 N = 1952	Placebo N = 1946
<b>Baseline</b>						
n1	1255	1187	680	734	1941	1928
GMT	10.2	10.3	56.9	52.3	18.6	19.2
95% CI <sup>1</sup>	10.1, 10.3	10.1, 10.4	51.7, 62.7	47.6, 57.3	17.7, 19.6	18.2, 20.2
<b>Day 35</b>						
n1	1224	1161	650	700	1879	1867
GMT	714.7	10.8	3105.0	64.4	1188.1	21.2
95% CI <sup>1</sup>	664.7, 768.5	10.5, 11.1	2823.3, 3414.9	58.3, 71.2	1112.6, 1268.7	20.0, 22.4
GMFR referencing Day 0	70.4	1.1	53.4	1.2	64.0	1.1
95% CI <sup>1</sup>	65.5, 75.7	1.0, 1.1	48.5, 58.8	1.1, 1.3	60.4, 67.8	1.1, 1.1
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	1188/1224 (97.1)	23/1161 (2.0)	633/650 (97.4)	94/700 (13.4)	1826/1879 (97.2)	117/1867(6.3)
95% CI <sup>3</sup>	96.0, 97.9	1.3, 3.0	95.8, 98.5	11.0, 16.2	96.3, 97.9	5.2, 7.5
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	849/1224 (69.4)	5/1161 (0.4)	596/650 (91.7)	57/700 (8.1)	1449/1879 (77.1)	63/1867 (3.4)
95% CI <sup>3</sup>	66.7, 71.9	0.1, 1.0	89.3, 93.7	6.2, 10.4	75.1, 79.0	2.6, 4.3

Summary of Serum Neutralizing Antibody Levels Specific for SARS-CoV-2 Wild-Type Virus at Day 35 Following Vaccination with SARS-CoV-2 rS and Matrix-M1 Adjuvant in HIV-Positive Participants Stratified by Baseline Serostatus and Regardless of Baseline Serostatus – Comparison of Vaccine and Placebo Groups (PP-Immunogenicity Analysis Set).

Parameter	Negative Baseline Serostatus		Positive Baseline Serostatus		Regardless of Baseline Serostatus	
	NVX-CoV2373 N = 63	Placebo N = 66	NVX-CoV2373 N = 39	Placebo N = 39	NVX-CoV2373 N = 102	Placebo N = 105
<b>Baseline</b>						
n1	63	65	39	38	102	103
GMT	10.4	10.4	74.5	70.4	22.1	21.1
95% CI <sup>1</sup>	10.0, 10.9	9.9, 11.0	48.3, 115.0	48.3, 102.7	17.3, 28.4	16.8, 26.5
<b>Day 35</b>						
n1	61	64	39	37	100	101
GMT	320.0	12.0	2748.6	61.5	740.3	21.9
95% CI <sup>1</sup>	228.1, 448.9	10.6, 13.6	1478.2, 5110.9	39.5, 95.9	508.7, 1077.3	17.3, 27.7
GMFR referencing Day 0	30.6	1.2	36.9	0.9	32.9	1.1
95% CI <sup>1</sup>	21.9, 42.6	1.0, 1.3	20.5, 66.4	0.6, 1.4	24.4, 44.4	0.9, 1.3
SCR ≥ 4-fold increase, n2/n1 (%) <sup>2</sup>	60/61 (98.4)	4/64 (6.3)	36/39 (92.3)	5/37 (13.5)	96/100 (96.0)	9/101 (8.9)
95% CI <sup>3</sup>	91.2, 100.0	1.7, 15.2	79.1, 98.4	4.5, 28.8	90.1, 98.9	4.2, 16.2
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	22/61 (36.1)	5/64 (0.4)	32/39 (82.1)	2/37 (5.4)	54/100 (54.0)	2/101 (2.0)
95% CI <sup>3</sup>	24.2, 49.4	0.0, 5.6	66.5, 92.5	0.7, 18.2	43.7, 64.0	0.2, 7.0
SRR > 95 <sup>th</sup> percentile in placebo <sup>4</sup> , n2/n1 (%) <sup>2</sup>	22/61 (36.1)	5/64 (0.4)	32/39 (82.1)	2/37 (5.4)	54/100 (54.0)	2/101 (2.0)
95% CI <sup>3</sup>	24.2, 49.4	0.0, 5.6	66.5, 92.5	0.7, 18.2	43.7, 64.0	0.2, 7.0



## Annexe 5. Données d'immunogénicité issues de l'étude 2019nCoV-302

L'étude 2019nCoV-302 est un essai de phase 3, décrit dans le Tableau 1. Les évaluations immunologiques ont été effectuées chez environ 900 participants.

### IgG anti-protéine S

Les MGT des IgG anti-protéine S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants séronégatifs (SARS-CoV-2) à l'inclusion à la fois

- Chez les sujets âgés de 18 à 84 ans (44 678,3 vs 113,2 EU/mL et 99 % vs 0,7 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de ≥ 18 à ≤ 64 ans (47 564,3 vs 113,5 EU/mL et 99 % vs 1,0 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de ≥ 65 à ≤ 84 ans (37 892,8 vs 112,3 EU/mL et 99 % vs 1 %, respectivement).

Summary of Serum Anti-S IgG Levels at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Serologically Negative Adult Participants by Age Group (PP-IMM Anti-S Protein Serology Subset).

Parameter	Participants 18 to 84 Years		Participants 18 to 64 Years		Participants 65 to 84 Years	
	NVX-CoV2373 N = 414	Placebo N = 417	NVX-CoV2373 N = 300	Placebo N = 310	NVX-CoV2373 N = 114	Placebo N = 107
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	414	417	300	310	114	107
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, max	100, 2222	100, 1695	100, 2222	100, 1107	100, 653	100, 1695
GMT	112.2	110.3	111.9	109.7	112.8	112.1
95% CI <sup>2</sup>	107.5, 117.0	106.3, 114.5	106.2, 117.9	105.2, 114.4	105.0, 121.2	103.4, 121.4
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	414	417	300	310	114	107
Median	53277.0	100.0	56799.5	100.0	48026.5	100.0
Min, max	100, 656089	100, 125808	100, 656089	100, 125808	100, 344977	100, 2092
GMT	44678.3	113.2	47564.3	113.5	37892.8	112.3
95% CI <sup>2</sup>	40352.2, 49468.2	106.8, 120.0	42327.3, 53449.4	105.6, 122.0	30833.3, 46568.5	103.1, 122.3
GMFR referencing Day 0	398.4	1.0	425.0	1.0	335.9	1.0
95% CI <sup>2</sup>	358.6, 442.6	1.0, 1.1	375.7, 480.8	1.0, 1.1	274.4, 411.1	1.0, 1.0
SCR ≥ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	410/414 (99.0)	3/417 (0.7)	297/300 (99.0)	3/310 (1.0)	113/114 (99.1)	0/107 (0.0)
95% CI <sup>4</sup>	97.5, 99.7	0.1, 2.1	97.1, 99.8	0.2, 2.8	95.2, 100.0	0.0, 3.4

Les MGT des IgG anti-protéine S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants quel que soit le statut sérologique (SARS-CoV-2) à l'inclusion :

- Chez les sujets âgés de ≥ 18 à ≤ 84 ans (46 679,3 vs 129,5 EU/mL et 98.9 % vs 1.1 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de ≥ 18 à ≤ 64 ans (50 659,6 vs 127,6 EU/mL et 98.8 % vs 1.5 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de ≥ 65 à ≤ 84 ans (37 494,5 vs 135,1 EU/mL et 99.2 % vs 0 %, respectivement).

**Summary of Serum Anti-S IgG Levels at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Adult Participants Regardless of Baseline Serostatus by Age Group (ITT Anti-S Protein Serology Subset).**

Parameter	Participants 18 to 84 Years		Participants 18 to 64 Years		Participants 65 to 84 Years	
	NVX-CoV2373 N = 502	Placebo N = 497	NVX-CoV2373 N = 370	Placebo N = 368	NVX-CoV2373 N = 132	Placebo N = 129
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	445	447	324	331	121	116
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Min, max	100, 45754	100, 31037	100, 45754	100, 5114	100, 4438	100, 31037
GMT	129.1	124.7	130.1	121.2	126.4	135.2
95% CI <sup>2</sup>	119.9, 138.9	116.5, 133.5	118.9, 142.3	113.2, 129.7	111.5, 143.3	113.1, 161.5
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	445	447	324	331	121	116
Median	55343.0	100.0	60330.0	100.0	48464.0	100.0
Min, max	100, 656089	100, 125808	100, 656089	100, 125808	100, 344977	100, 33238
GMT	46679.3	129.5	50659.6	127.6	37494.5	135.1
95% CI <sup>2</sup>	42206.2, 51626.4	119.5, 140.4	45247.9, 56718.5	116.7, 139.6	30340.9, 46334.7	113.2, 161.2
GMFR referencing Day 0	361.6	1.0	389.4	1.1	296.6	1.0
95% CI <sup>2</sup>	324.6, 402.9	1.0, 1.1	343.8, 441.0	1.0, 1.1	239.0, 368.2	1.0, 1.0
SCR ≥ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	440/445 (98.9)	5/447 (1.1)	320/324 (98.8)	5/331 (1.5)	120/121 (99.2)	0/116 (0.0)
95% CI <sup>4</sup>	97.4, 99.6	0.4, 2.6	96.9, 99.7	0.5, 3.5	95.5, 100.0	0.0, 3.1

Les MGT des IgG anti-protéine S et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants âgés de 18 à 84 ans :

- Séronégatifs ou séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (46 679,3 vs 129,5 EU/mL et 98,9 % vs 1.1 %, respectivement) ;
- Séronégatifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (44 229,9 vs 115,4 EU/mL et 99.1 % vs 1.2 %, respectivement) ;
- Séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (125 489,8 vs 1 756,9 EU/mL et 95.7 % vs 0 %, respectivement)

**Summary of Serum Anti-S IgG Levels at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Adult Participants by Baseline Serostatus (ITT Anti-S Protein Serology Subset).**

Parameter	Serologically Negative or Positive		Serologically Negative		Serologically Positive	
	NVX-CoV2373 N = 502	Placebo N = 497	NVX-CoV2373 N = 475	Placebo N = 475	NVX-CoV2373 N = 24	Placebo N = 20
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	445	447	422	427	23	19
Median	100.0	100.0	100.0	100.0	1926.0	1846.0
Min, max	100, 45754	100, 31037	100, 2222	100, 1695	100, 45754	100, 31037
GMT	129.1	124.7	112.2	110.8	1698.8	1771.7
95% CI <sup>2</sup>	119.9, 138.9	116.5, 133.5	107.6, 117.0	106.8, 115.1	994.8, 2900.9	915.0, 3430.2
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	445	447	422	427	23	19
Median	55343.0	100.0	53077.5	100.0	135105.0	1582.0
Min, max	100, 656089	100, 125808	100, 656089	100, 125808	15897, 362001	274, 33238
GMT	46679.3	129.5	44229.9	115.4	125489.8	1756.9
95% CI <sup>2</sup>	42206.2, 51626.4	119.5, 140.4	39920.0, 49005.3	108.6, 122.6	91186.3, 172697.9	984.6, 3135.1
GMFR referencing Day 0	361.6	1.0	394.3	1.0	73.9	1.0
95% CI <sup>2</sup>	324.6, 402.9	1.0, 1.1	354.8, 438.3	1.0, 1.1	46.8, 116.5	0.8, 1.2
SCR ≥ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	440/445 (98.9)	5/447 (1.1)	418/422 (99.1)	5/427 (1.2)	22/23 (95.7)	0/19 (0.0)
95% CI <sup>4</sup>	97.4, 99.6	0.4, 2.6	97.6, 99.7	0.4, 2.7	78.1, 99.9	0.0, 17.6

## Anticorps neutralisants

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants séronégatifs (SARS-CoV-2) à l'inclusion :

- Chez les sujets âgés de ≥ 18 à ≤ 84 ans (1 133,1 vs 10,4 et 98,2 % vs 0,5 %, respectivement) ;

- Chez les sujets âgés de  $\geq 18$  à  $\leq 64$  ans (1 241,2 vs 10,5 et 98,1 % vs 0,7 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de  $\geq 65$  à  $\leq 84$  ans (907,9 vs 10 et 98,2 % vs 0 %, respectivement)

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants quel que soit le statut sérologique (SARS-CoV-2) à l'inclusion :

- Chez les sujets âgés de  $\geq 18$  à  $\leq 84$  ans (1 214,6 vs 11,3 et 98,9 % vs 1,1 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de  $\geq 18$  à  $\leq 64$  ans (1 345,2 vs 11,2 et 98,3 % vs 1,6 %, respectivement) ;
- Chez les sujets âgés de  $\geq 65$  à  $\leq 84$  ans (940,6 vs 11,7 et 98,3 % vs 1 %, respectivement).

**Summary of Neutralizing Antibodies at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Serologically Negative Adult Participants by Age Group (PP-IMM Neutralization Assay Subset).**

Parameter	Participants 18 to 84 Years		Participants 18 to 64 Years		Participants 65 to 84 Years	
	NVX-CoV2373 N = 381	Placebo N = 380	NVX-CoV2373 N = 270	Placebo N = 284	NVX-CoV2373 N = 111	Placebo N = 96
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	381	380	270	284	111	96
Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Min, max	10, 160	10, 40	10, 20	10, 40	10, 160	10, 10
GMT	10.1	10.1	10.1	10.1	10.3	10.0
95% CI <sup>2</sup>	10.0, 10.3	10.0, 10.2	10.0, 10.1	10.0, 10.2	9.8, 10.8	10.0, 10.0
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	381	380	270	284	111	96
Median	1280.0	10.0	1280.0	10.0	1280.0	10.0
Min, max	10, 20480	10, 5120	10, 20480	10, 5120	10, 10240	10, 10
GMT	1133.1	10.4	1241.2	10.5	907.9	10.0
95% CI <sup>2</sup>	999.4, 1284.7	9.9, 10.8	1069.4, 1440.5	9.9, 11.1	720.1, 1144.8	10.0, 10.0
GMFR referencing Day 0	112.1	1.0	123.5	1.0	88.6	1.0
95% CI <sup>2</sup>	98.7, 127.3	1.0, 1.1	106.4, 143.3	1.0, 1.1	69.4, 113.0	1.0, 1.0
SCR $\geq$ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	374/381 (98.2)	2/380 (0.5)	265/270 (98.1)	2/284 (0.7)	109/111 (98.2)	0/96 (0.0)
95% CI <sup>4</sup>	96.3, 99.3	0.1, 1.9	95.7, 99.4	0.1, 2.5	93.6, 99.8	0.0, 3.8

**Summary of Neutralizing Antibody Levels at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Adult Participants Regardless of Baseline Serostatus by Age Group (ITT Neutralization Assay Subset).**

Parameter	Participants 18 to 84 Years		Participants 18 to 64 Years		Participants 65 to 84 Years	
	NVX-CoV2373 N = 500	Placebo N = 497	NVX-CoV2373 N = 369	Placebo N = 368	NVX-CoV2373 N = 131	Placebo N = 129
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	410	409	293	304	117	105
Median	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
Min, max	10, 1280	10, 1280	10, 1280	10, 160	10, 160	10, 1280
GMT	11.1	10.8	11.1	10.6	11.0	11.4
95% CI <sup>2</sup>	10.6, 11.7	10.4, 11.3	10.5, 11.8	10.3, 11.0	10.1, 12.0	10.1, 12.9
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	410	409	293	304	117	105
Median	1280.0	10.0	1280.0	10.0	1280.0	10.0
Min, max	10, 20480	10, 5120	10, 20480	10, 5120	10, 10240	10, 2560
GMT	1214.6	11.3	1345.2	11.2	940.6	11.7
95% CI <sup>2</sup>	1074.1, 1373.6	10.6, 12.1	1165.5, 1552.6	10.4, 12.0	743.4, 1190.2	10.1, 13.6
GMFR referencing Day 0	109.4	1.0	120.6	1.1	85.6	1.0
95% CI <sup>2</sup>	96.8, 123.6	1.0, 1.1	104.7, 139.0	1.0, 1.1	67.5, 108.5	1.0, 1.1
SCR $\geq$ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	403/410 (98.3)	6/409 (1.5)	288/293 (98.3)	5/304 (1.6)	115/117 (98.3)	1/105 (1.0)
95% CI <sup>4</sup>	96.5, 99.3	0.5, 3.2	96.1, 99.4	0.5, 3.8	94.0, 99.8	0.0, 5.2

Les MGT des anticorps neutralisants et les taux de séroconversion sont élevés à J35 (14 jours après la 2<sup>ème</sup> dose) vs placebo chez les participants âgés de 18 à 84 ans

- Séronégatifs ou séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (1 214,6 vs 11,3 et 98,3 % vs 1,5 %, respectivement) ;
- Séronégatifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (1 129,5 vs 10,4 et 98,2 % vs 0,8 %, respectivement) ;
- Séropositifs vis-à-vis du SARS-CoV-2 à l'inclusion (4 373,8 vs 62 et 100 % vs 15,8 %, respectivement).

**Summary of Neutralizing Antibody Levels at Day 0 (Baseline) and Day 35 (14 Days after Second Vaccination) in Adult Participants By Baseline Serostatus (ITT Neutralization Assay Subset).**

Parameter	Serologically Negative or Positive		Serologically Negative		Serologically Positive	
	NVX-CoV2373 N = 500	Placebo N = 497	NVX-CoV2373 N = 473	Placebo N = 475	NVX-CoV2373 N = 24	Placebo N = 20
<b>Day 0 (baseline)<sup>1</sup></b>						
n1	410	409	388	390	22	19
Median	10.0	10.0	10.0	10.0	60.0	40.0
Min, max	10, 1280	10, 1280	10, 160	10, 40	10, 1280	10, 1280
GMT	11.1	10.8	10.1	10.1	58.4	48.0
95% CI <sup>2</sup>	10.6, 11.7	10.4, 11.3	10.0, 10.3	10.0, 10.2	33.7, 101.3	28.2, 81.7
<b>Day 35 (14 days after second vaccination)</b>						
n1	410	409	388	390	22	19
Median	1280.0	10.0	1280.0	10.0	5120.0	80.0
Min, max	10, 20480	10, 5120	10, 20480	10, 5120	640, 10240	10, 2560
GMT	1214.6	11.3	1129.5	10.4	4373.8	62.0
95% CI <sup>2</sup>	1074.1, 1373.6	10.6, 12.1	996.9, 1279.8	10.0, 10.9	3109.8, 6151.4	31.4, 122.2
GMFR referencing Day 0	109.4	1.0	111.7	1.0	74.9	1.3
95% CI <sup>2</sup>	96.8, 123.6	1.0, 1.1	98.5, 126.8	1.0, 1.1	48.1, 116.8	0.8, 2.0
SCR ≥ 4-fold increase <sup>3</sup> , n2/n1 (%)	403/410 (98.3)	6/409 (1.5)	381/388 (98.2)	3/390 (0.8)	22/22 (100.0)	3/19 (15.8)
95% CI <sup>4</sup>	96.5, 99.3	0.5, 3.2	96.3, 99.3	0.2, 2.2	84.6, 100.0	3.4, 39.6

## Annexe 6. Etude 2019nCoV-302, Seasonal Influenza Vaccine Substudy

Une sous-étude de co-administration du vaccin grippal saisonnier avec le vaccin NVX-CoV2373 a été menée chez les 400 premiers participants de l'étude 2019nCoV-302. Ils recevaient un vaccin grippal à J0 dans le deltoïde opposé au vaccin NVX-CoV2373. Un vaccin quadrivalent sans adjuvant produit sur milieu cellulaire (Flucelvax®, Seqirus) était administré aux sujets de 18 à 64 ans et un vaccin trivalent adjuvé (Fluad®, Seqirus) aux sujets de plus de 65 ans (14).

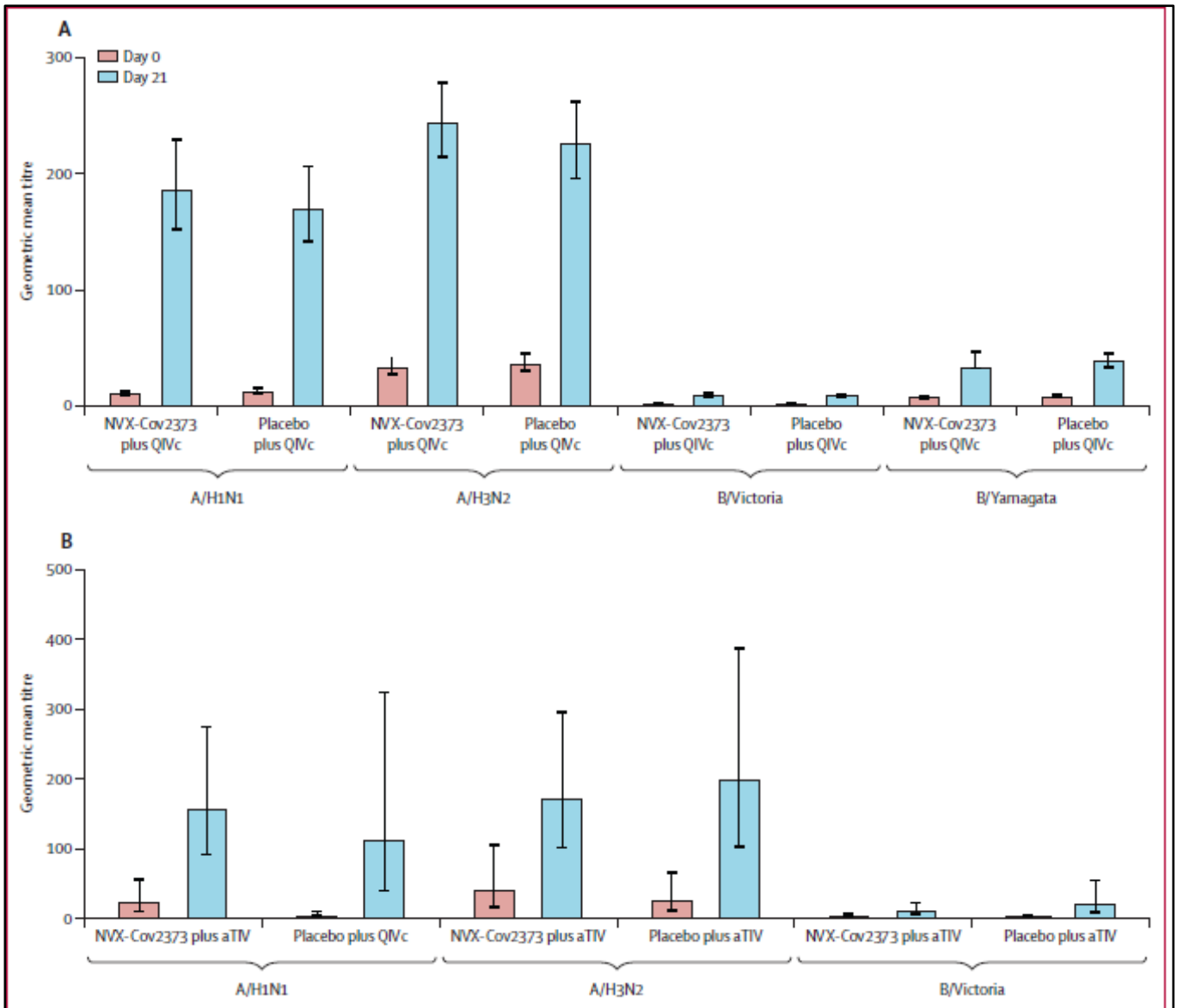
Les caractéristiques des participants sont représentées dans le tableau ci-dessous.

Demographics and baseline characteristics of participants in the influenza vaccine coadministration substudy and entire study populations (14).

	NVX-CoV2373 plus aTIV (n=16)	NVX-CoV2373 plus QIVc (n=201)	Placebo plus aTIV (n=13)	Placebo plus QIVc (n=201)	Total (ITT population; n=15 139)
<b>Age, years</b>					
Mean	66.9 (1.86)	40.3 (12.72)	69.3 (3.73)	40.2 (11.57)	53.1 (14.91)
Median	66.0 (65-71)	38.0 (20-64)	69.0 (65-77)	37.0 (23-64)	55.0 (18-84)
<b>Age group</b>					
18-64 years	0	201 (100%)	0	201 (100%)	11 014 (72.8%)
≥65 years	16 (100%)	0	13 (100%)	0	4 125 (27.2%)
<b>Sex</b>					
Male	6 (37.5%)	117 (58.2%)	4 (30.8%)	114 (56.7%)	7 808 (51.6%)
Female	10 (62.5%)	84 (41.8%)	9 (69.2%)	87 (43.3%)	7 331 (48.4%)
<b>Race or ethnic group</b>					
White	12 (75.0%)	151 (75.1%)	11 (84.6%)	153 (76.1%)	14 280 (94.3%)
Black or African American	0	4 (2.0%)	0	2 (1.0%)	60 (0.4%)
Asian	0	14 (7.0%)	1 (7.7%)	22 (10.9%)	462 (3.1%)
Multiple	4 (25.0%)	25 (12.4%)	0	23 (11.4%)	136 (0.9%)
Not reported	0	3 (1.5%)	1 (7.7%)	1 (0.5%)	176 (1.2%)
Other	0	3 (1.5%)	0	0	17 (0.1%)
Missing	0	1 (0.5%)	0	0	8 (<0.1%)
Hispanic or Latinx	1 (6.3%)	9 (4.5%)	1 (7.7%)	4 (2.0%)	125 (0.8%)
<b>SARS-CoV-2 serostatus</b>					
Negative	15 (93.8%)	183 (91.0%)	12 (92.3%)	184 (91.5%)	14 362 (94.9%)
Positive	1 (6.3%)	18 (9.0%)	0 (0.0%)	13 (6.5%)	643 (4.2%)
Missing	0	0	1 (7.7%)	4 (2.0%)	134 (0.9%)
<b>Comorbidity status*</b>					
Yes	5 (31.3%)	50 (24.9%)	7 (53.8%)	55 (27.4%)	6 767 (44.7%)
No	11 (68.8%)	151 (75.1%)	6 (46.2%)	146 (72.6%)	8 372 (55.3%)

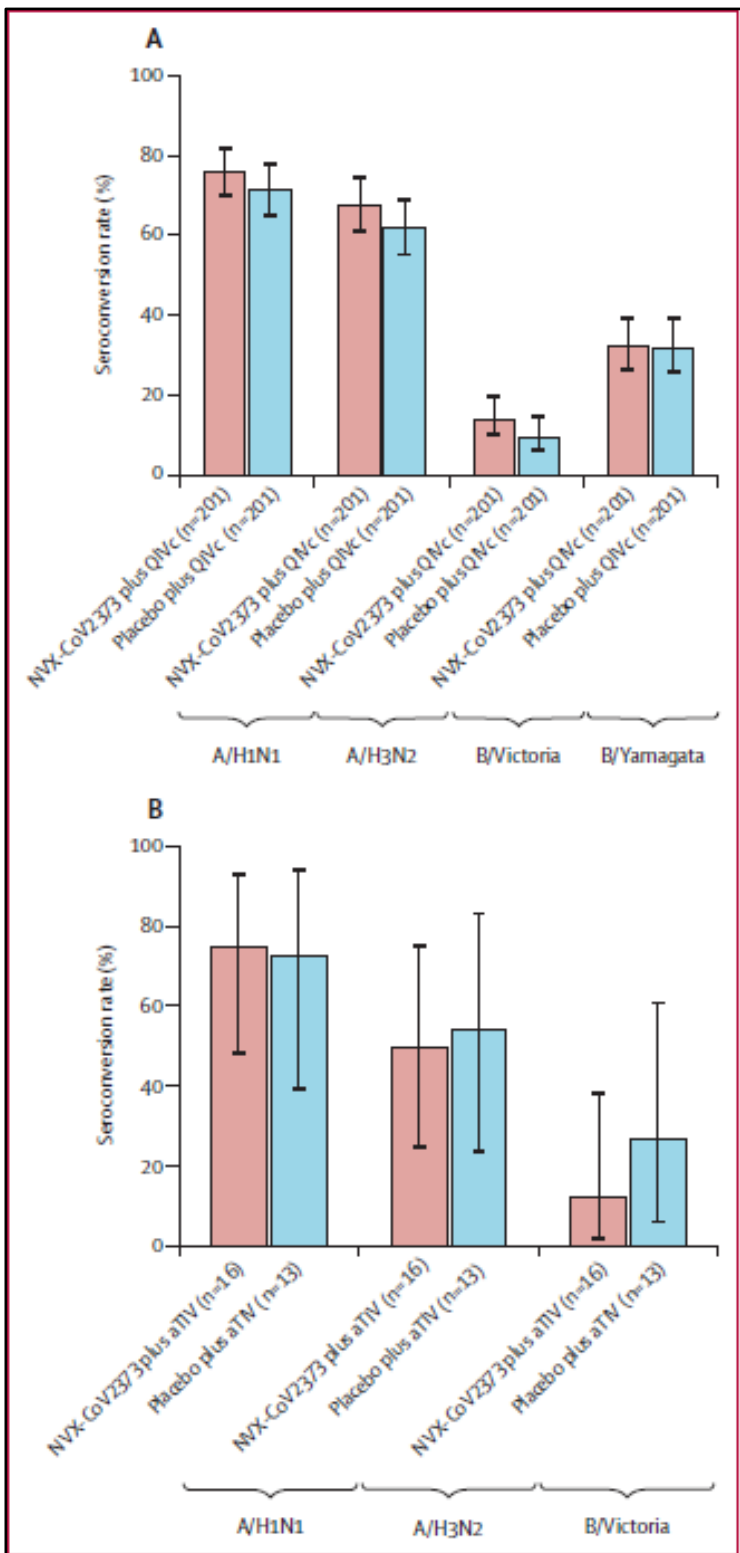
Data are mean (SD), median (range), or n (%). Percentages are based on the ITT dataset within the seasonal influenza vaccine substudy by vaccine type (aTIV for those ≥ 65 years and QIVc for those < 65 years of age) and overall. aTIV=adjuvanted trivalent influenza vaccine. ITT=intention to treat. QIVc=quadrivalent influenza cell-based vaccine. \*Participants with comorbidities were those identified who have at least one of the comorbid conditions reported as a medical history or have a screening body-mass index value greater than 30 kg/m<sup>2</sup>.

Dans les groupes vaccinés par le vaccin quadrivalent, les MGT des IHA étaient significativement plus élevées à J21. Il n'y avait pas de différence des MGT IHA à J21 entre le groupe NVX-CoV2373 plus vaccin grippe et le groupe placebo plus vaccin grippe, quelle que soit la souche grippale (A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria, ou B/Yamagata) et le vaccin grippal utilisé. Les facteurs de multiplication des valeurs des MGT suivaient la même évolution (figure 5).



Geometric mean titres of haemagglutination inhibition on day 0 and day 21 in the QIVc group (A) and in the aTIV group (B). aTIV=adjuvanted trivalent influenza vaccine. QIVc=quadrivalent influenza cell-based vaccine.

Pour le vaccin quadrivalent comme pour le vaccin trivalent, les taux de séroconversion en IHA étaient en général plus élevés pour les souches virales A que pour les souches B (figure 6).



Haemagglutination inhibition seroconversion rates on day 21 in the QIVc group (A) and in the aTIV group (B). aTIV=adjuvanted trivalent influenza vaccine. QIVc=quadrivalent influenza cell-based vaccine.

Anti-spike protein IgG on day 0 and day 35 in the influenza vaccination substudy and in the immunogenicity cohort of the per-protocol population.

	NVX-CoV2373 plus influenza vaccine			Placebo plus influenza vaccine			NVX-CoV2373 alone			Placebo alone		
	n	Day 0	Day 35	n	Day 0	Day 35	n	Day 0	Day 35	n	Day 0	Day 35
<b>Geometric mean ELISA unit</b>												
Inactivated influenza vaccine plus NVX-CoV2372 or placebo (all ages)	n=178	116.3 (107.7-125.6)	31236.1 (26 295.5-37 104.9)	n=181	111.4 (105.1-118.1)	115.7 (106.1-126.1)	n=414	112.2 (107.5-117.0)	44 678.3 (40 352.2-49 468.2)	n=417	110.3 (106.3-114.5)	113.2 (106.8-120.0)
QIV plus NVX-CoV2373 or placebo (18 to <65 years)	n=168	115.8 (107.2-125.0)	31516.9 (26 316.2-37 745.3)	n=170	112.2 (105.4-119.3)	116.8 (106.5-128.0)	n=300	111.9 (106.2-117.9)	47 564.3 (42 327.3-53 449.4)	n=310	109.7 (105.2-114.4)	113.5 (105.6-122.0)
aTIV plus NVX-CoV2373 or placebo (>65 years)	n=10	125.6 (75.0-210.3)	26 876.1 (15 (374.6-46 981.5)	n=11	100.0 (100.0-100.0)	100.0 (100.0-100.0)	n=114	112.8 (105.0-121.2)	37 892.8 (30 833.3-46 568.5)	n=107	112.1 (103.4-121.4)	112.3 (103.1-122.3)
<b>Geometric mean fold rise</b>												
Inactivated influenza vaccine plus NVX-CoV2372 or placebo (all ages)	n=178	NA	268.6 (221.0-326.4)	n=181	NA	1.0 (1.0-1.1)	n=414	NA	398.4 (358.6-442.6)	n=417	NA	1.0 (1.0-1.1)
QIV plus NVX-CoV2373 or placebo (18 to <65 years)	n=168	NA	272.3 (222.3-333.5)	n=170	NA	1.0 (1.0-1.1)	n=300	NA	425.0 (375.7-480.8)	n=310	NA	1.0 (1.0-1.1)
aTIV plus NVX-CoV2373 or placebo (>65 years)	n=10	NA	214.0 (96.5-474.6)	n=11	NA	1.0 (1.0-1.0)	n=114	NA	335.9 (274.4-411.1)	n=107	NA	1.0 (1.0-1.0)
<b>Seroconversion rate</b>												
Inactivated influenza vaccine plus NVX-CoV2372 or placebo (all ages)	n=178	NA	97.8 (94.3-99.4)	n=181	NA	0.6 (0.0-3.0)	n=414	NA	99.0 (97.5-99.7)	n=417	NA	0.7 (0.1-2.1)
QIV plus NVX-CoV2373 or placebo (18 to <65 years)	n=168	NA	97.6 (94.0-99.3)	n=170	NA	0.6 (0.0-3.2)	n=300	NA	99.0 (97.1-99.8)	n=310	NA	1.0 (0.2-2.8)
aTIV plus NVX-CoV2373 or placebo (>65 years)	n=10	NA	100.0 (69.2-100.0)	n=11	NA	0.0 (0.0-28.5)	n=114	NA	99.1 (95.2-100.0)	n=107	NA	0.0 (0.0-3.4)

Data are n or assay result (95% CI). Inactivated influenza vaccine included both aTIV and QIV. Influenza vaccine co-administration substudy participants were compared with the per-protocol immunogenicity population (data are shown for participants who consented to have IgG concentrations assessed). Comparison of the anti-spike protein IgG geometric mean ELISA units at baseline (day 0) and day 35 as well as day 35 geometric mean fold rise and seroconversion rate after vaccination with NVX-CoV2373 or placebo with either aTIV, QIV, or alone. aTIV-adjuncted trivalent influenza vaccine. NA=not applicable. QIV=quadrivalent influenza cell-based vaccine.

Table 3: Anti-spike protein IgG on day 0 and day 35 in the influenza vaccination substudy and in the immunogenicity cohort of the per-protocol population

Dans les groupes vaccinés par NVX-CoV2373 plus le vaccin grippal ou par NVX-CoV2373 seul, les MGT des IgG anti-spike étaient significativement plus élevées à J35 qu'à l'inclusion. Une différence dans les MGT Elisa était observée dans les 2 groupes :

- 31 236,1 [95 % CI 26 295.5–37 104.9] pour le groupe NVX-CoV2373 plus vaccin grippal [n=178] vs 44 678,3 [40 352.2–49 468.2] pour le groupe NVX-CoV2373 seul [n=414]).

Une évaluation pos-hoc du rapport entre les MGT des deux groupes, ajustées pour les unités Elisa à l'inclusion, l'âge et le groupe de traitement était de 0,57 (95 % CI 0.47–0.70). La différence entre la cohorte NVX-CoV2373 plus vaccin grippal et la cohorte NVX-CoV2373 seul se retrouvait également dans les taux de multiplication des MGT mais pas dans les taux de séroconversion. Les MGT Elisa à J35 étaient numériquement plus basses chez les participants âgés de 65 ans et plus (ayant reçu le vaccin grippal trivalent) par rapport aux participants âgés de 18 à 65 ans (ayant reçu le vaccin grippal quadrivalent), même si l'effectif du groupe vacciné par le vaccin trivalent était faible.

Cependant, les taux de multiplication des MGT dans les 2 groupes étaient élevés, supérieurs à 200 par rapport à J0 et les taux de séroconversion étaient supérieurs à 97 % dans les 2 groupes.

Le sous-groupe des participants ayant reçu le vaccin NVX-CoV2373 et l'un quelconque des vaccins grippaux (n=19), séropositifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion ont eu des MGT Elisa significativement plus élevées que celle des participants séronégatifs pour le SARS-CoV-2 à l'inclusion (n= 198) : 71 115,6 [95 % CI 46 813.–108 032,8] vs 30 439,1 [25 713,4–36 033,5].



## Annexe 7. Algorithme de définition de la sévérité des cas de Covid-19 dans les essais 2019nCoV-501 et 2019nCoV-302

**Table 4 Efficacy Endpoint Definitions of COVID-19 Severity**

COVID-19 Severity	Endpoint Definitions
<b>Virologically Confirmed</b>	<p>≥ 1 COVID-19 disease symptom in <a href="#">Table 5</a>  <b>AND</b>                      Does not meet criteria for mild, moderate, or severe disease</p>
<b>Mild</b>	<p>≥ 1 of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever (defined by subjective or objective measure, regardless of use of anti-pyretic medications)</li> <li>• New onset cough</li> <li>• ≥ 2 COVID-19 respiratory/non-respiratory symptoms in <a href="#">Table 5</a></li> </ul> <p><b>AND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Does not meet criteria for moderate or severe</li> </ul>
<b>Moderate</b>	<p>≥ 1 of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever (defined by subjective or objective measure, regardless of use of anti-pyretic medications) + any 2 COVID-19 symptoms in <a href="#">Table 5</a> for ≥ 3 days (need not be contiguous days)</li> <li>• High fever (≥ 38.4°C) for ≥ 3 days (need not be contiguous days)</li> <li>• Any evidence of significant LRTI:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Shortness of breath (or breathlessness or difficulty breathing) with or without exertion (greater than baseline)</li> <li>– Tachypnea: 20 to 29 breaths per minute at rest<sup>1</sup></li> <li>– SpO<sub>2</sub>: 94% to 95% on room air<sup>1</sup></li> <li>– Abnormal chest x-ray or chest CT consistent with pneumonia or LRTI</li> <li>– Adventitious sounds on lung auscultation (eg, crackles/rales, wheeze, rhonchi, pleural rub, stridor)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>AND</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Does not meet criteria for severe disease</li> </ul>
<b>Severe</b>	<p>≥ 1 of:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tachypnea: ≥ 30 breaths per minute at rest</li> <li>• Resting heart rate ≥ 125 beats per minute</li> <li>• SpO<sub>2</sub>: ≤ 93% on room air or PAO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300</li> <li>• High flow oxygen therapy or NIV/NIPPV (eg, CPAP or BiPAP)</li> <li>• Mechanical ventilation or ECMO</li> <li>• One or more major organ system dysfunction or failure (eg, cardiac/circulatory, pulmonary, renal, hepatic, and/or neurological, to be defined by diagnostic testing/clinical syndrome/interventions), including any of the following:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– ARDS</li> <li>– Acute renal failure</li> <li>– Acute hepatic failure</li> <li>– Acute right or left heart failure</li> <li>– Septic or cardiogenic shock (with shock defined as SBP &lt; 90 mm Hg OR DBP &lt; 60 mm Hg)</li> <li>– Acute stroke (ischemic or hemorrhagic)</li> <li>– Acute thrombotic event: AMI, DVT, PE</li> <li>– Requirement for: vasopressors, systemic corticosteroids, or hemodialysis.</li> </ul> </li> <li>• Admission to an ICU</li> <li>• Death</li> </ul>

Abbreviations: AMI = acute myocardial infarction; ARDS = acute respiratory distress syndrome; BiPAP = bi-level positive airway pressure; COVID-19 = coronavirus disease 2019; CPAP = continuous positive air pressure; CT = computed tomography; DBP = diastolic blood pressure; DVT = deep vein thrombosis; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; ER = emergency room; FiO<sub>2</sub> = fraction of inspired oxygen; ICU = intensive care unit; LRTI = lower respiratory tract infection; NIV = non-invasive ventilation; NIPPV = non-invasive positive pressure ventilation; PAO<sub>2</sub> = partial pressure of oxygen in the alveolus; PE = pulmonary embolism; SBP = systolic blood pressure; SpO<sub>2</sub> = oxygen saturation.

1. Participants with a single vital sign abnormality placing them in the moderate category must also meet the criteria for mild COVID-19. Any participant admitted to the ER or hospitalized will be placed at least in the moderate category.

**Table 5**      **Symptoms of Suspected COVID-19**

Respiratory	Non-Respiratory
New onset cough	Fever or feverishness (defined subjectively, or objective fever $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ , regardless of use of anti-pyretic medications)
New onset rapid breathing	Myalgia (or muscle ache)
New onset shortness of breath (or breathlessness or difficulty breathing)	Chills
Sore throat	Loss of taste (or taste disturbance)
Loss of smell (or smell disturbance)	Headache
Nasal congestion	Diarrhea
Runny nose	Tiredness (or fatigue or weakness)
	Nausea or vomiting
	Loss of appetite

Abbreviations: COVID-19 = coronavirus disease 2019.

## Annexe 8. Algorithmes de définition de la sévérité des cas de Covid-19 dans les essais 2019nCoV-301

Table S1. Primary, Secondary, and Exploratory Objectives and End Points

Objectives	End Points
<p><b>Primary:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>To evaluate the efficacy of a two-dose regimen of SARS-CoV-2 rS adjuvanted with Matrix-M™ compared to placebo against RT-PCR-confirmed symptomatic Covid-19 illness diagnosed <math>\geq 7</math> days after completion of the second injection in the initial set of vaccinations of adult participants <math>\geq 18</math> years of age.</li> </ul>	<p><b>Primary:</b></p> <p><b>Primary End Point:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>First episode of RT-PCR-positive mild, moderate, or severe Covid-19, where severity is defined as:           <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Mild Covid-19 (<math>\geq 1</math> of the following):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Fever (defined by subjective or objective measure, regardless of use of anti-pyretic medications)</li> <li>New onset cough</li> <li><math>\geq 2</math> additional Covid-19 symptoms:               <ul style="list-style-type: none"> <li>New onset or worsening of shortness of breath or difficulty breathing compared to baseline.</li> <li>New onset fatigue.</li> <li>New onset generalized muscle or body aches.</li> <li>New onset headache.</li> <li>New loss of taste or smell.</li> <li>Acute onset of sore throat, congestion, or runny nose.</li> <li>New onset nausea, vomiting, or diarrhea.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li><b>OR Moderate Covid-19 (<math>\geq 1</math> of the following):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>High fever (<math>\geq 38.4^\circ\text{C}</math>) for <math>\geq 3</math> days (regardless of use of anti-pyretic medications, need not be contiguous days).</li> <li>Any evidence of significant LRTI:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Shortness of breath (or breathlessness or difficulty breathing) with or without exertion (greater than baseline).</li> <li>Tachypnea: 24 to 29 breaths per minute at rest.</li> <li>SpO<sub>2</sub>: 94% to 95% on room air.</li> <li>Abnormal chest X-ray or chest CT consistent with pneumonia or LRTI.</li> </ul> </li> <li>Adventitious sounds on lung auscultation (e.g., crackles/rales, wheeze, rhonchi, pleural rub, stridor).</li> </ul> </li> <li><b>OR Severe Covid-19 (<math>\geq 1</math> of the following):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Tachypnea: <math>\geq 30</math> breaths per minute at rest.</li> <li>Resting heart rate <math>\geq 125</math> beats per minute.</li> <li>SpO<sub>2</sub>: <math>\leq 93\%</math> on room air or PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> <math>&lt; 300</math> mmHg.</li> <li>High flow O<sub>2</sub> therapy or NIV/NIPPV (e.g., CPAP or BiPAP).</li> <li>Mechanical ventilation or ECMO.</li> <li>One or more major organ system dysfunction or failure to be defined by diagnostic testing/clinical syndrome/interventions, including any of the following:               <ul style="list-style-type: none"> <li>Acute respiratory failure, including ARDS.</li> <li>Acute renal failure.</li> <li>Acute hepatic failure.</li> <li>Acute right or left heart failure.</li> <li>Septic or cardiogenic shock (with shock defined as SBP <math>&lt; 90</math> mm Hg OR DBP <math>&lt; 60</math> mm Hg).</li> <li>Acute stroke (ischemic or hemorrhagic).</li> <li>Acute thrombotic event: AMI, DVT, PE.</li> <li>Requirement for: vasopressors, systemic corticosteroids, or hemodialysis.</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>Admission to an ICU.</li> <li>Death.</li> </ul> </li> </ul>

## Annexe 9. Données complémentaires de la Tolérance

18 à 64 ans : tableau ci-dessous

### Événements indésirables sollicités locaux

Dans l'ensemble des études cliniques, le groupe d'intervention a enregistré des taux d'EI plus élevés par rapport au groupe placebo. Par exemple, le taux d'EI du groupe NVX-CoV2373 est passé de 57,58% (1<sup>ère</sup> dose) à 75,53% (2<sup>ème</sup> dose), alors que le taux du groupe placebo n'a pas présenté de changements entre la première et la deuxième dose (20,59 vs 19,62%). Le taux d'EI de sévérité de niveau 3 était aussi plus important dans le groupe d'intervention comparé au groupe placebo, notamment après la deuxième dose (6,58% vs. 0,31% chez le groupe d'intervention et le groupe placebo respectivement).

Les EI les plus fréquents dans les groupes d'intervention étaient la douleur et la sensibilité. Les taux de sensibilité et de douleur chez les participants du groupe d'intervention sont passés de 50,95% à 69,42% et de 35,22% à 57,63% respectivement. En revanche, les taux de douleur et de sensibilité chez le groupe placebo étaient semblables.

### Événements indésirables sollicités systémiques

Le groupe d'intervention a enregistré des taux plus élevés d'EI par rapport au groupe placebo. Ces taux ont augmenté après la deuxième dose. Par exemple, le taux d'EI dans le groupe d'intervention est passé de 47,54% à 66,55%. En outre, les taux d'EI étaient deux fois plus importants dans les participants du groupe NVX-CoV2373 comparés à ceux du groupe placebo, en particulier après la deuxième dose (66,55 vs 32,68%). Les EI systémiques les plus importants (incidence >20%) étaient la fatigue, la douleur musculaire et la céphalée.

Les résultats de l'analyse groupée ont montré que le taux de fatigue chez le groupe NVX-CoV2373 a été multiplié par deux après la deuxième dose (1<sup>ère</sup> dose : 24,98% vs 2<sup>ème</sup> dose : 46,85%). Le taux de fatigue (après la dose 2) dans le groupe d'intervention était 2,5 fois plus important par rapport au groupe placebo (18,98%). Le taux de céphalée était également plus important après la deuxième dose chez le groupe d'intervention. Les participants NVX-CoV2373 ont enregistré un taux presque deux fois plus élevé de céphalée après la deuxième dose (1<sup>ère</sup> dose : 24,25 vs. 2<sup>ème</sup> dose : 46,25 %), alors que le taux chez le groupe placebo n'a pas augmenté (dose 1 : 22,29 % et dose 2 : 18,40 %).

Le groupe NVX-CoV2373 a enregistré un taux plus important de douleur musculaire (pour les deux doses) comparé au groupe placebo. Par exemple, le taux de douleur musculaire (chez le groupe d'intervention) est passé de 22,77% à 46,02%. En revanche, les taux de douleur étaient semblables chez le groupe placebo (12,72% et 10,68% pour la première et deuxième dose respectivement).

Événements indésirables pendant les 7 jours qui ont suivi chaque vaccination chez des adultes de 18 à 64 ans.

	NVX-CoV2373				Placebo			
	Dose 1 N=19 436		Dose 2 N= 18 340		Dose 1 N = 11 153		Dose 2 N= 10 488	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>EI locaux (≥1)</b>	11 192	57,58	13 852	75,53	2 296	20,59	2 058	19,62
<b>Grade 3</b>	229	1,18	1 206	6,58	28	0,25	32	0,31
<b>Grade 4</b>	1	0,01	7	0,04	1	0,01	1	0,01
<b>EI Douleur (≥1)</b>	6 846	35,22	10 570	57,63	1 276	11,44	1 320	12,59
<b>Grade 3</b>	75	0,39	340	1,85	7	0,06	14	0,13
<b>Grade 4</b>	0	0	5	0,03	0	0	1	0,01
<b>Sensibilité (≥1)</b>	9 902	50,95	12 731	69,42	1 752	15,71	1 051	14,31
<b>Grade 3</b>	179	0,92	888	4,84	19	0,17	19	0,18
<b>Grade 4</b>	1	0,01	3	0,02	1	0,01	0	0
<b>Erythème (≥1)</b>	190	0,98	1 162	6,34	32	0,29	31	0,30
<b>Grade 3</b>	4	0,02	148	0,81	1	0,01	2	0,02
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gonflement (≥1)</b>	170	0,87	1 066	5,81	35	0,31	26	0,25
<b>Grade 3</b>	6	0,03	88	0,48	4	0,04	1	0,01
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>EI systémiques</b>								
<b>EI Systémiques (≥1)</b>	9 239	47,54	12 205	66,55	4 240	38,02	3 427	32,68
<b>Grade 3</b>	466	2,40	2 129	11,61	234	2,10	216	2,06
<b>Grade 4</b>	17	0,09	20	0,11	6	0,05	6	0,06
<b>Nausée ou vomissements</b>	1 284	6,61	2 068	11,28	638	5,72	542	5,17
<b>Grade 3</b>	22	0,11	39	0,21	14	0,13	13	0,12
<b>Grade 4</b>	5	0,03	7	0,04	3	0,03	2	0,02
<b>Céphalée (≥1)</b>	4 906	24,25	7 932	43,25	2 486	22,29	1 930	18,40
<b>Grade</b>	157	0,81	555	3,03	82	0,74	64	0,61
<b>Grade 4</b>	5	0,03	5	0,03	1	0,01	2	0,02
<b>Fatigue (≥1)</b>	4 855	24,98	8 592	46,85	2 278	20,42	1 991	18,98
<b>Grade 3</b>	235	1,21	1 425	7,77	114	1,02	119	1,13
<b>Grade 4</b>	4	0,02	4	0,02	1	0,01	3	0,03
<b>Malaise (≥1)</b>	2 776	14,28	6 766	36,89	1 202	10,78	1 119	10,67
<b>Grade3</b>	145	0,75	1 085	5,92	61	0,55	67	0,64

	NVX-CoV2373				Placebo			
	Dose 1 N=19 436		Dose 2 N= 18 340		Dose 1 N = 11 153		Dose 2 N= 10 488	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Grade 4	8	0,04	9	0,05	2	0,02	2	0,02
Douleur musculaire (≥1)	4 426	22,77	8 440	46,02	1 419	12,72	1 120	10,68
Grade 3	101	0,52	870	4,74	41	0,37	43	0,41
Grade 4	3	0,02	5	0,03	2	0,02	4	0,04
Douleur articulaire (≥1)	1 546	7,95	3 932	21,44	736	6,60	670	6,39
Grade 3	65	0,33	440	2,40	30	0,27	31	0,30
Grade 4	2	0,01	5	0,03	0	0	2	0,02
Fièvre (≥1)	121	0,62	1 046	5,70	78	0,70	49	0,47
Grade 3	19	0,10	73	0,40	14	0,13	9	0,09
Grade 4	6	0,03	3	0,02	2	0,02	1	0,01

Abréviations : NVX-CoV23723 = 5µg SARS-CoV-2rS avec 50 µg Adjuvant Matrix-M ; SARS-CoV-2rS : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine

65 ans et plus : (tableau ci-dessous)

#### Événements indésirables sollicités locaux

En général, les EI étaient plus élevés dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo. Par exemple, le taux d'EI sollicités étaient 2 fois plus importants dans le groupe NVX-CoV2373 comparé au groupe placebo (37,19 vs 14,42). Le taux d'EI est passé de 37,19% à 60,54% chez le groupe d'intervention. Ce taux était quatre fois plus élevé chez les participants NVX-CoV2373 par rapport aux participants du groupe placebo (60,54% vs 13,97 respectivement). En outre, le pourcentage d'EI de grade de sévérité 3 était de 2,59% pour la deuxième dose, ce qui est plus élevé que pour le groupe placebo (2,59% vs 0,22% respectivement).

La douleur et la sensibilité au site d'injection représentent les EI locaux les plus fréquents. Par exemple, le taux de sensibilité chez les participants NVX-CoV2373 a été multiplié par deux après la deuxième dose (Dose 1 : 32,92% contre 55,35%). Le taux de sensibilité était plus important dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo, chez lequel le taux a diminué entre la première et deuxième dose (11,35% et 9,44% pour la première et deuxième dose respectivement).

Après la deuxième dose, les participants NVX-CoV2373 ont aussi enregistré une augmentation du taux de sensibilité : le taux est passé de 19% à 40,80%. En revanche, le groupe placebo a présenté une faible augmentation du taux d'EI après la deuxième dose (Dose 1 : 7,61% vs Dose 2 : 9,06% p). Le taux de douleur était quatre fois plus élevé dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo (40,80% vs 9,06%).

#### Événements indésirables sollicités systémiques

Dans la population de 65 et plus, les taux d'EI systémiques étaient presque deux fois plus importants dans le groupe d'intervention que dans le groupe placebo notamment après la deuxième dose : 47,20% et 25,26% respectivement. Les événements les plus fréquents chez le groupe d'intervention (incidence >20%) étaient la fatigue, la douleur musculaire, la céphalée et le malaise.

Après la première dose, les taux de céphalée étaient semblables dans les deux groupes (Groupe d'intervention : 15,15% et Groupe placebo : 15,09%). Cependant, ce taux a augmenté après la deuxième dose chez les participants NVX-CoV2373 (23,79%), il était deux fois plus élevé que chez le groupe placebo (12,78%).

Les participants du groupe d'intervention ont aussi enregistré un taux de fatigue plus important après la deuxième dose (Dose 1 : 16,24%, Dose : 2 : 28,76%). En revanche, le groupe placebo a rapporté un taux de fatigue semblable suite aux deux doses (14,22% et 13,89%).

**Événements indésirables pendant les 7 jours qui ont suivi chaque vaccination chez des adultes de 18 à 64 ans.**

	NVX-CoV2373				Placebo			
	Dose 1	N= 2 673	Dose 2	N= 2 392	Dose 1	N= 1 498	Dose 2	N = 1 346
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>El locaux (≥1)</b>	994	37,19	1 448	60,54	216	14,42	188	13,97
<b>Grade 3</b>	15	0,56	62	2,59	3	0,20	3	0,22
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>El Douleur (≥1)</b>	508	19	976	40,80	114	7,61	122	9,06
<b>Grade 3</b>	4	0,15	14	0,59	1	0,07	1	0,07
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Sensibilité (≥1)</b>	880	32,92	1 324	55,35	170	11,35	127	9,44
<b>Grade 3</b>	11	0,41	35	1,46	2	0,13	1	0,07
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Erythème (≥1)</b>	20	0,75	125	5,23	5	0,33	4	0,30
<b>Grade 3</b>	0	0	9	0,38	0	0	0	0
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Gonflement (≥1)</b>	18	0,67	139	5,81	1	0,07	7	0,52
<b>Grade 3</b>	1	0,04	10	0,42	0	0	1	0,07
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>El systémiques</b>								
<b>El Systémiques (≥1)</b>	850	31,80	1 129	47,20	445	29,71	340	25,26
<b>Grade 3</b>	41	1,53	94	3,93	14	0,93	20	1,49
<b>Grade 4</b>	2	0,07	2	0,08	1	0,07	0	0
<b>Nausée ou vomissements</b>	99	3,70	126	5,27	38	2,54	42	3,12
<b>Grade 3</b>	0	0	2	0,08	0	0	0	0
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Céphalée (≥1)</b>	405	15,15	569	23,79	226	15,09	172	12,78
<b>Grade 3</b>	13	0,49	18	0,75	4	0,27	3	0,22
<b>Grade 4</b>	1	0,04	1	0,04	0	0	0	0

	NVX-CoV2373				Placebo			
	Dose 1	N= 2 673	Dose 2	N= 2 392	Dose 1	N= 1 498	Dose 2	N = 1 346
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>Fatigue (≥1)</b>	434	16,24	688	28,76	213	14,22	187	13,89
<b>Grade 3</b>	24	0,90	62	2,59	5	0,33	14	1,04
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Malaise (≥1)</b>	263	9,84	504	21,07	115	7,68	116	8,62
<b>Grade 3</b>	15	0,56	41	1,71	4	0,27	7	0,52
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	1	0,07	0	0
<b>Douleur musculaire (≥1)</b>	335	12,53	631	26,38	150	10,01	123	9,14
<b>Grade 3</b>	3	0,11	34	1,42	4	0,27	3	0,22
<b>Grade 4</b>	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Douleur articulaire (≥1)</b>	165	6,17	301	12,58	91	6,07	76	5,65
<b>Grade 3</b>	6	0,22	19	0,79	5	0,33	3	0,22
<b>Grade 4</b>	0	0	1	0,04	0	0	0	0
<b>Fièvre (≥1)</b>	18	0,67	45	1,88	12	0,80	12	0,89
<b>Grade 3</b>	2	0,07	3	0,13	1	0,07	2	0,15
<b>Grade 4</b>	1	0,04	0	0	0	0	0	0

Abréviations : NVX-CoV23723 = 5µg SARS-CoV-2rS avec 50 µg Adjuvant Matrix-M ; SARS-CoV-2rS : severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine



## Annexe 10. EI non sollicités

Fréquence d'EI non sollicités 49 j après la 1<sup>ère</sup> dose (28j après la 2<sup>ème</sup> dose) ayant survenus chez plus de 0,5 % de participants de l'analyse groupée (Safety Data Set)

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVX- CoV23 73	N= 25 282	Pla- cebo	N= 16 433	NVX- CoV2373	N= 4 776	Pla- cebo	N= 3 459
	N	%	N	%	N	%	N	%
EI	4 627	18,3	2 577	15,68	1 083	22,68	639	18,47
Troubles généraux et au site d'administration	1 610	6,37	544	3,31	407	8,52	120	3,47
Fatigue	478	1,89	227	1,38	115	2,41	46	1,33
Douleur au site d'injection	425	1,68	78	0,47	145	3,04	21	0,61
Pyrexie	265	1,05	57	0,35	34	0,71	2	0,06
Frissons	144	0,57	19	0,12	22	0,46	2	0,06
Douleur	131	0,52	40	0,24	22	0,46	5	0,14
Erythème au site d'injection	78	0,31	13	0,08	25	0,52	2	0,06
Prurit au site d'injection	67	0,27	5	0,03	28	0,59	1	0,03
Troubles du système nerveux	1 042	4,12	607	3,69	219	4,59	126	3,64
Céphalée	736	2,91	390	2,37	142	2,97	81	2,34
Troubles musculosquelet- tiques et du tissu conjonc- tif	988	3,91	360	2,19	286	5,99	98	2,83
Myalgie	399	1,58	102	0,62	94	1,97	22	0,64
Douleur aux extrémités	303	1,2	58	0,35	107	2,24	14	0,4
Arthralgie	142	0,56	69	0,42	30	0,63	29	0,84
Infections	666	2,63	500	3,04	143	2,99	116	3,35
Infection urinaire	58	0,23	43	0,26	25	0,52	20	0,58
Troubles gastrointestinaux	508	2,01	340	2,07	108	2,26	81	2,34
Nausée	156	0,62	95	0,58	24	0,5	23	0,66
Diarrhée	144	0,57	123	0,75	34	0,71	19	0,55
Troubles respiratoires, tho- raciques et médiastinaux	494	1,95	397	2,42	11	2,3	65	1,88
Douleur pharyngolaryngée	135	0,53	120	0,73	29	0,61	18	0,52
Congestion nasale	127	0,5	93	0,57	16	0,34	16	0,46
Toux	118	0,47	109	0,66	22	0,46	11	0,32
Rhinorrhée	91	0,36	92	0,56	27	0,57	18	0,52
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	316	1,25	165	1	63	1,32	29	0,84

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVX- CoV23 73	N= 25 282	Pla- cebo	N= 16 433	NVX- CoV2373	N= 4 776	Pla- cebo	N= 3 459
	N	%	N	%	N	%	N	%
Blessure, intoxication et complication liées à l'intervention	249	0,98	158	0,96	65	1,36	43	1,24
Troubles psychiatriques	147	0,58	80	0,49	12	0,25	13	0,38
Troubles vasculaires	147	0,58	87	0,53	59	1,24	26	0,75
Hypertension	102	0,4	70	0,43	46	0,96	22	0,64
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	140	0,55	64	0,39	17	0,36	12	0,35
Investigations	122	0,48	83	0,51	32	0,67	19	0,35
Troubles du métabolisme et nutritionnels	86	0,34	65	0,4	26	0,54	8	0,23
Troubles cardiaques	49	0,19	27	0,16	22	0,46	22	0,64

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires).  
SARS-CoV-2 rS = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine ;  
EI: Evénements indésirables.

Note : Les résultats sont présentés comme n (%) du total de participants dans chaque groupe de traitement

## Annexe 11. EI graves

Événements indésirables graves qui ont été signalés durant les études avec des taux d'incidence >0.10/100 PA de l'analyse groupée.

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVXCoV2373 N= 25 282		Placebo N= 16 433		NVXCoV2373 N= 4 776		Placebo N= 3 459	
	N	%	N	%	N	%	N	%
<b>EI</b>	208	3,28	144	3,53	76	6,74	53	6,6
<b>Infections</b>	35	0,55	41	1,01	11	0,98	14	1,74
Appendicite	6	0,09	6	0,15	1	0,09	1	0,12
COVID-19	4	0,06	9	0,22	4	0,35	2	0,25
Pneumonie	2	0,03	1	0,02	2	0,18	4	0,5
COVID-19 pneumonie	1	0,02	10	0,25	0	0	2	0,25
Cellulites	1	0,02	1	0,02	1	0,09	1	0,12
Septicémie	1	0,02	1	0,02	1	0,09	1	0,12
Arthrite bactérienne	0	0	0	0	0	0	1	0,12
Septicémie bactérienne	0	0	0	0	0	0	1	0,12
Bactériémie streptocoque	0	0	0	0	0	0	1	0,12
<b>Troubles cardiaques</b>	20	0,32	12	0,29	15	1,33	7	0,87
Fibrillation auriculaire	5	0,08	1	0,02	2	0,18	2	0,25
Infarctus aigu du myocarde	2	0,03	1	0,02	2	0,18	1	0,12
Infarctus du myocarde	2	0,03	1	0,02	1	0,09	1	0,12
Dysfonction systolique ventriculaire gauche aiguë	1	0,02	0	0	2	0,18	0	0
Bloc auriculo-ventriculaire complet	1	0,02	0	0	0	0	1	0,12
Insuffisance cardiaque congestive	1	0,02	1	1	2	0,18	0	0
Coronaropathie	1	0,02	1	1	0	0	1	0,12
Tachycardie auriculaire	0	0	0	0	2	0,18	0	0,12
Arythmie	0	0	0	0	0	0	1	0,12
<b>Troubles du système nerveux</b>	20	0,32	13	0,32	3	0,27	1	0,62
Accident vasculaire cérébral	5	0,08	0	0	2	0,18	1	0,12
<b>Troubles hépatobiliaires</b>	12	0,19	0	0	0	0	1	0,12
Lésion hépatique	0	0	0	0	0	0	1	0,12
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>	12	0,19	7	0,17	5	0,44	4	0,5
Dyspnée	2	0,03	1	0,02	0	0	1	0,12

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVXCoV2373 N= 25 282		Placebo N= 16 433		NVXCoV2373 N= 4 776		Placebo N= 3 459	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Embolie pulmonaire	2	0,03	2	0,05	2	0,18	1	0,12
Insuffisance respiratoire aiguë	1	0,02	0	0	2	0,18	0	0
Asthme	1	0,02	1	0,02	0	0	1	0,12
Epistaxis	0	0	0	0	0	0	1	0,12
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	5	0,08	2	0,05	0	0	2	0,25
Anémie	1	0,02	0	0	0	0	1	0,12
Anémie ferriprive	1	0,02	0	0	0	0	1	0,12
Troubles généraux et au site d'administration	3	0,05	4	0,1	5	0,44	2	0,25
Douleur thoracique	1	0,02	2	0,05	0	0	1	0,12
Asthénie	0	0	0	0	2	0,18	0	0
Œdème	0	0	0	0	0	0	1	0,12
Insuffisance rénale	0	0	0	0	0	0	1	0,12

Abbreviations: MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires).  
SARS-CoV-2 rS = severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine ;  
EI: Evènements indésirables.

Note : Les résultats sont présentés comme n (%) du total de participants dans chaque groupe de traitement

## Annexe 12. Décès dans le groupe NVX-CoV2373

El	Cause de décès	décali entre les doses et décès	Age	Sexe	Comorbidités	Médicaments
<b>Pneumonie COVID-19</b>	Pneumonie COVID-19	15 j après la 1ère dose 2019nCoV-302	53	M	HTA	Oméprazole, Périnodopril, atorvastatine, lecanidipine co-codamol
<b>Intoxication délibérée</b>	Morphine et fentanyl	19 j après 1ère dose 2019nCoV-302	66	F	Dépression, Asthme, By-pass gastrique, Arthroplastie Totale du Genou, vaginite atrophique, Affection diverticulaire, arthrose, IMC 35,4kg/m2	Citalopram, diazépam, mirtrazapine, lansoprazole, loratadine, œstradiol,
<b>Infarctus du myocarde</b>	Infarctus du myocarde	63 j après 2ème dose 2019nCoV-301	79	F	Hypertension, hyperlipidémie, apnée du sommeil, IMC 43,4kg/m2, anxiété	Lisinopril, dilitiazem; aspirine
<b>Arrêt Cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	21 j après 1ère dose 2019nCoV-301	66	M	ras	ras
<b>Blessure par balle</b>	Blessure par balle	41 j après 2ème dose 2019nCoV-301	26	F	ras	ras
<b>Collapsus circulatoire</b>	Collapsus circulatoire	40 j après 2ème dose 2019nCoV-301	50	M	Diabète 2, HTA, ulcères de pied diabétique, alcoolisme sévère, neuropathie diabétique périphérique	Aspirine, lisinopril, nocolog, levemir, vitamine D3, ibuprofène, simastatine
<b>Mort subite</b>	Coma éthylique, Convulsion	34 j après 2ème dose 2019nCoV-301	45	M	Asthme, HTA, diabète 2, hémorragie du tractus gastro-intestinal, RGO, hypomagnésémie, abus d'alcool, anémie, dépression majeure récurrente, IMC 33,9kg/m2	Lisinopril, salbuterol, acétaminophène, pantoprazole, paxil
<b>Choc septique</b>	Choc septique	11 j après 2ème dose 2019nCoV-301	63	M	ras	ras
<b>Arrêt cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	11 j après 1ère dose 2019nCoV-301	45	F	Usage d'amphétamine, asthme, dépendance à la nicotine, HTA, hystérectomie, IMC 40,7kg/m2	Albuterol, Ipratropium, buspirone, lisinopril, risperidone.
<b>AVC</b>	AVC	48 j après 2ème dose 2019nCoV-301	75	F	HTA, hypothyroïdisme, trouble anxieux, ostéoporose, jambes sans repos, IMC 19,3kg/m2	Aténolol, lévothyroxine, bupropion, parmpexole et Prolia
<b>Arrêt cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	43 et 16 jours après la 1ère et 2ème dose 2019nCoV-301	61	M	Hypertrophie de la prostate, coronaropathie, abuse de cocaïne (multiples consultations aux urgences), hypercholestérolémie, IMC 28,6kg/m2	Metformine, atorvastatine, tamsulosine, ASA, bêta-bloquant, statine
<b>COVID-19</b>	COVID-19	9 j après la 1ère dose 2019nCoV-501	68	F	HTA, arthrite	Enalapril, Painauiol

## Annexe 13. Evaluation de la tolérance et de l'immunogénicité après boost homologue

### Tableau 1 : Caractéristiques démographiques à l'inclusion

Tableau Caractéristiques démographiques à l'inclusion

Paramètres	Groupe B1 N = 102	Groupe B2 N = 105
<b>Age (années)</b>		
<b>Moyenne (DS)</b>	52.0 (16.99)	51.7 (17.12)
<b>Médiane</b>	57.5	58.0
<b>Min, Max</b>	19, 80	19, 82
<b>Groupe d'âge (n, %)</b>		
<b>18 à 59 ans</b>	55 (53.9)	57 (54.3)
<b>60 à 84 ans</b>	47 (46.1)	48 (45.7)
<b>Sexe (n, %)</b>		
<b>Homme</b>	43 (42.2)	58 (55.2)
<b>Femme</b>	59 (57.8)	47 (44.8)
<b>BMI à l'inclusion (kg/m<sup>2</sup>)</b>		
<b>Moyenne (DS)</b>	26.69 (4.060)	27.43 (4.040)
<b>Médiane</b>	26.50	27.10
<b>Min, Max</b>	17.3, 34.9	18.2, 34.9
<b>Statut SARS-CoV-2 à l'inclusion (n, %)</b>		
<b>Négatif</b>	101 (99.0)	102 (97.1)
<b>Positif</b>	1 (1.0)	3 (2.9)
<b>Indéterminé</b>	0	0

B1 = vaccin NVX-CoV2373 à J 0 et J 21 et placebo à J 189  
 B2 = vaccin NVX-CoV2373 à J 0, J 21, et J 189

Comme attendu, les moyennes géométriques des titres (MGT) des IgG et des anticorps neutralisants étaient diminuées entre J 35 (14 jours après la primovaccination) et J 189 (avant la dose de rappel) : de 43 905 unités ELISA [EU] à 6 064 EU pour les IgG et de 1 470 à 63 pour l'activité microneutralisante, respectivement. Vingt-huit jours après le rappel (J 217), les MGT des IgG et des anticorps neutralisants étaient fortement augmentés par rapport aux titres à J 35 et aux titres pré-boost.

Pour la souche ancestrale, les MGT des IgG augmentaient d'un facteur ~ 4,7 passant de 43 905 EU à J 35 à 204 367 après la dose de rappel à J 217. Les titres des IgG à J 217 étaient environ 34 fois plus élevés qu'avant le rappel à J 189. Les plus fortes augmentations s'observaient chez les adultes plus âgés (de 60 à 84 ans) (facteur x 5,1) par rapport aux plus jeunes (de 18 à 59 ans) (facteur x 4,1). De même, les MGT des Ac neutralisants pour la souche ancestrale augmentaient d'un facteur ~ 4,7 passant de 1 470 à J 35 à 6 023 à J 217. Les titres étaient environ 96 fois plus élevés qu'avant le boost. Là encore, les plus fortes augmentations s'observaient chez les adultes plus âgés de 60 à 84 ans (Tableaux ci-dessous).

Pour les variants Delta et Omicron, les titres du test d'inhibition de la liaison au récepteur hACE2 augmentaient d'un facteur 24,4 pour Delta et 20,1 pour Omicron entre J 189 (pré-boost) et J 217 (28 jours après le rappel). L'activité IgG anti-spike recombinant augmentait d'un facteur 92,5 pour Delta et 73,5 pour Omicron (Tableaux ci-dessous).

Dans cette étude de phase 2, chez des adultes sains âgés de 18 à 84 ans, l'administration d'une dose de rappel homologue environ 6 mois après une primovaccination avec le vaccin NVX-CoV2373 entraîne une augmentation des réponses immunitaires vis-à-vis de la souche ancestrale du SARS-CoV-2 mais également vis-à-vis des variants notamment Omicron.

Cette étude a quelques limites : un échantillon limité de participants, une absence d'évaluation de l'efficacité clinique de la dose de rappel, une absence de données sur l'activité neutralisante vis-à-vis des variants Delta et Omicron. Par ailleurs, la comparaison entre les souches des titres d'anticorps doit être prudente dans la mesure où les corrélations avec l'efficacité clinique peuvent varier selon les souches.

**Tableau Moyennes géométriques des titres d'IgG sériques après primovaccination et rappel avec le vaccin NVX-CoV2373 pour les souches ancestrales et le variant Beta du SARS-CoV-2**

Groupe D'âge	Sérum IgG MGT (EU [95% CI])				
	J 35 souche Ancestrale	J 189 souche Ancestrale	J 217 souche Ancestrale	J 189 variant Beta	J 217 variant Beta
<b>Tous Participants, 18 à 84 ans</b>	43 905 (37 500, 51 403)	6 064 (4 625, 7 952)	204 367 (164 543, 253 828)	4 317 (3 261, 5 715)	175 190 (139 895, 219 391)
<b>Participants 18 à 59 ans</b>	65 255 (55 747, 76 385)	8 102 (6 041, 10 866)	270 224 (214 304, 340 736)	6 310 (4 642, 8 578)	226 103 (176 090, 290 321)
<b>Participants 60 à 84 ans</b>	28 137 (21 617, 36 623)	4 238 (2 631, 6 826)	144 440 (99 617, 209,431)	2 700 (1 682, 4,333)	127 601 (86 809, 187 561)

**Tableau Activité des anticorps neutralisants après primovaccination et rappel avec le vaccin NVX-CoV2373 pour les souches ancestrales et le variant Beta du SARS-CoV-2**

Groupe D'âge	MN50 MGT (95% CI)				
	J35 souche Ancestrale	J189 souche Ancestrale	J217 souche Ancestrale	J189 variant Beta	J217 variant Beta
<b>Tous Participants, 18 à 84 ans</b>	1 470 (1 008, 2 145)	63 (49, 81)	6 023 (4 542, 7 988)	13 (11, 15)	661 (493, 886)
<b>Participants 18 à 59 ans</b>	2 281 (1 414, 3,678)	80 (56, 114)	8 568 (6 646, 11 046)	14 (11, 18)	871 (656, 1 156)
<b>Participants 60 à 84 ans</b>	981 (560, 1 717)	47 (33, 65)	3 936 (2 341, 6 620)	12 (10, 15)	469 (270, 816)

MN50 = test de microneutralisation à une concentration inhibitrice >50%

**Tableau Moyennes géométriques des titres d'inhibition de la liaison au récepteur hACE2 selon les souches de SARS-CoV-2 après primovaccination et rappel avec le vaccin NVX-CoV2373**

MGT des titres d'inhibition de la liaison au récepteur hACE2 (IC50)									
Souche	Ancestrale			Alpha			Beta		
Jour d'étude	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217
<b>GMT (95% CI)</b>	119.6 (78.7, 181.9)	13.3 (10.0, 17.6)	723.1 (533.5, 980.0)	28.7 (20.0, 41.1)	10.7 (9.3, 12.3)	234.4 (170.2, 322.8)	24.6 (16.7, 36.0)	10.8 (9.18, 12.8)	265.2 (189.3, 371.5)
<b>GMFR D217/D35 (95% CI)</b>	6.1 (3.8, 9.9)			8.1 (5.6, 11.9)			10.8 (7.1, 16.4)		
<b>GMFR D217/D189 (95% CI)</b>	54.4 (37.0, 79.8)			21.9 (15.07, 31.9)			24.5 (16.5, 36.4)		
Souche	Delta			Omicron					
Jour d'étude	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217			
<b>GMT (95% CI)</b>	40.0 (27.0, 59.5)	10.9 (9.12, 13.0)	265.3 (192.9, 364.7)	14.5 (11.2, 18.7)	10.66 (9.52, 11.93)	214 (140.2, 326.8)			
<b>GMFR D217/D35 (95% CI)</b>	6.61 (4.3, 10.1)			14.8 (7.74, 21.37)					
<b>GMFR D 217/D189 (95% CI)</b>	24.4 (16.6, 35.7)			20.1 (10.56, 29.25)					

GMFR = geometric mean fold rise; GMT = geometric mean titer

J 35 : 14 jours après dose 2 de primovaccination ; J 189 : pré rappel ; J 287 : 28 jours après rappel



**Tableau Moyennes géométriques des titres d'anticorps IgG anti-recombinant spike selon les souches de SARS-CoV-2 après primovaccination et rappel avec le vaccin NVX-CoV2373**

Activité IgG anti-rS (EC50)									
Souche	Ancestrale			Alpha			Beta		
Jour d'étude	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217
<b>GMT (95% CI)</b>	60 742 (42 176, 87 481)	5 361 (3 782, 7 599)	327 758 (225 862, 475 623)	24 333 (15 234, 38 865)	2 739 (1 777, 4 223)	235 145 (152 897, 361 636)	40 416 (28 091, 58 147)	4 066 (2 767, 5 975)	264 321 (177 965, 392 582)
<b>GMFR D217/D35 (95% CI)</b>	5.4 (3.3, 8.7)			9.7 (5.6, 11.9)			6.5 (4.0, 10.8)		
<b>GMFR D217/D189 (95% CI)</b>	61.2 (38.9, 96.4)			85.9 (50.4, 146.1)			65.0 (40.0, 105.4)		
Souche	Delta			Omicron					
Jour d'étude	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217	J 35	J 189	J 217
<b>GMT (95% CI)</b>	26 097 (17 501, 38 916)	3 143 (1 952, 5 059)	290 782 (195 349, 432 836)	11 119 (7 668, 16 121)	1 413 (805.2, 2 481)	103 800 (67 398, 159 860)			
<b>GMFR D217/D35 (95% CI)</b>	11.1 (6.5, 19.1)			9.3 (8.8, 9.9)					
<b>GMFR D 217/D189 (95% CI)</b>	92.5 (52.8, 162.4)			73.5 (38.5, 140.2)					

IgG anti-rS= anticorps IgG anti-recombinant spike

J 35 : 14 jours après dose 2 de primovaccination ; J 189 : pré rappel ; J 287 : 28 jours après rappel

## Annexe 14. Décès dans le groupe placebo

El	Cause de décès	Temps entre les doses et le décès	Age	Sexe	Comorbidités	Médicaments
<b>Pneumonie COVID-19, hypoalbuminémie, Anémie, septicémie bactérienne, insuffisance rénale aiguë, ischémie périphérique, lésion hépatique</b>	Sepsis à staphylocoques, défaillance d'organes multiples, pneumonie COVID-19	44 j après 1ère dose Etude 2019nCoV-302	67	M	HTA Hypercholestérolémie Anxiété	Félopine, simvastatine, citalopram, colchicine
<b>Infarctus du myocarde</b>	Infarctus du myocarde	6 j après 2ème dose Etude 2019nCoV-301	70	F	Allergie au Benemid, hypertension, allergie à l'oxidol, obésité, diabète type 2, cholestérol élevé, apnée obstructive du sommeil, thérapie CPAP (continuous positive airway pressure), arthrose, souffle cardiaque, athérosclérose de l'aorte, pontage gastrique	Vaccin influenza, vaccin contre la pneumonie, metformine, atorvastatine, lisinopril, valacyclovir
<b>Arrêt cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	13 j après 1ère dose Etude 2019nCoV-301	59	M	HTA, ypercholestérolémie, maladie coronaire, quadruple pontage, fibrillation auriculaire, diabète type 2, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, AVC, cathétérisme cardiaque, défibrillateur cardiaque, cardioversion, IMC 38kg/m2	Atorvastatin, carvedilol, losartan, aspirine, amiodarone, pantoprazole, chlorure de potassium, metformine, Eliquis, furosemide et oxycodone/acétamino fène.
<b>COVID-19</b>	COVID-19	84 et 63 jours après la 1ère et 2ème dose Etude 2019nCoV-301	63	M	Obésité HTA	Sans information
<b>Arrêt cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	7 jours après la première dose Etude 2019nCoV-301	50	M	Le participant n'a pas d'antécédents médicaux importants	Sans information
<b>Arrêt cardiaque</b>	Arrêt cardiaque	5 j après dose Etude 2019nCoV-301	55	M	Hypertension et fibrillation auriculaire	Diltiazem XR
<b>COVID-19</b>	COVID-19	51 j après 2ème dose Etude 2019nCoV-501	55	F	Le participant n'a pas d'antécédents médicaux importants	Sans information
<b>COVID-19</b>	COVID-19	33 j après 2ème dose Etude 2019nCoV-501	83	M	HTA	Riqaq, Enalapril, Decofed, Prednisone, Amoxicillin

HTA : hypertension

## Annexe 15. Avortements spontanés chez les femmes du groupe NVX-CoV2373

Age	Délai doses et événement	Antécédents médicaux	Médicaments concomitants
<b>Après la première dose (2/6)</b>			
24	21 jours après la première dose 2019nCoV-301	ras	ras
39	31 j après 1ère dose 2019nCoV-302	3 grossesses antérieures (1 naissance vivante et 2 interruptions volontaires de la grossesse), syndrome du côlon irritable et Kyste ovarien bénin.	Cerazette (contraceptif oral).
<b>Après la deuxième dose (4/6)</b>			
35	17 jours après la 2ème dose 2019nCoV-501	Trois grossesses antérieures (et 3 naissances vivantes).	Sinuend
27	22 jours après deuxième dose 2019nCoV-301	Asthme	Advair, Diskus
nr	70 j après la 2ème dose 2019nCoV-301	ras	Advair, Albuterol et Loestrin
35	77 j après la 2ème dose 2019nCoV-301	Syndrome d'ovaires polykystiques	Metformine, l'ibuprofène, vitamine D3, inositol, luticasone propionate et Nuvaring

Ras : rien à signaler

## Annexe 16. Événements potentiels à médiation immunitaire

Taux d'incidence d'événements médicaux potentiels à médiation immunitaire suivis jusqu'à la date limite de suivi de chaque essai clinique (Analyse groupée)

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 Ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVXCoV2373 N= 25 282		Placebo N= 16 433		NVXCoV2373 N= 4 776		Placebo N= 3 459	
	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA
PIMS	36	0,57	16	0,39	5	0,44	5	0,62
Troubles du système nerveux	12	0,19	6	0,15	1	0,09	2	0,25
Convulsion	4	0,06	3	0,07	0	0	0	0
Neuropathie périphérique	3	0,05	0	0	0	0	2	0,25
Inflammation du système nerveux central	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Paralysie faciale	1	0,02	1	0,02	0	0	0	0
Hypoesthésie	1	0,02	1	0,02	0	0	0	0
Narcolepsie	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Paralyse du nerf péronier	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Sclérose en plaques	0	0	1	0,02	0	0	0	0
Névrалgie	0	0	0	0	1	0,09	0	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	6	0,09	2	0,05	0	0	0	0
Alopécie areata	2	0,03	0	0	0	0	0	0
Psoriasis	2	0,03	0	0	0	0	0	0
Erythème noueux	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Pemphigoïde	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Lichen Plan	0	0	1	0,02	0	0	0	0
Kératose Lichénoïde	0	0	1	0,02	0	0	0	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	5	0,08	3	0,07	2	0,18	2	0,25
Arthrite	2	0	0	0	0	0	0	0
Pseudo-polyarthrite rhizomélique	1	0	0	0	1	0	1	0,12
Arthrite psoriasique	1	0	0	0	0	0	0	0
Arthrite Rhumatoïde	1	0	2	0	1	0	1	0,12
Arthrite Réactive	0	0	1	0	0	0	0	0
Affections oculaires	4	0,06	1	0,02	0	0	0	0

Système organique (MedDRA Version 23.1)	Participants 18 à 64 Ans				Participants de 65 ans et plus			
	NVXCoV2373 N= 25 282		Placebo N= 16 433		NVXCoV2373 N= 4 776		Placebo N= 3 459	
	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA	N	TI/100 PA
Uvéite	3	0,05	1	0,02	0	0	0	0
Iridocyclite	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Troubles endocriniens	3	0,05	1	0,02	1	0,09	0	0
Thyroïdite auto immune	1	0,02	1	0,02	0	0	0	0
Maladie de Basedow	1	0,02	0	0	1	0,09	0	0
Hyperthyroïdie	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	2	0,03	1	0,02	0	0	1	0,12
Thrombocytopénie	2	0,03	1	0,02	0	0	1	0,12
Troubles cardiaques	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Myocardite	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux	1	0,02	2	0,05	1	0,09	0	0
Maladie de Crohn	1	0,02	1	0,02	0	0	0	0
Maladie cœliaque	0	0	1	0,02	0	0	0	0
Colite ulcéraire	0	0	0	0	1	0,09	0	0
Blessure, empoisonnement et complication d'une intervention	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Engelures	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Investigations	1	0,02	0	0	0	0	0	0
Thrombocytopénie induite par l'héparine (test)	1	0,02	0	0	0	0	0	0

TI : Taux d'incidence personnes-années.

Trois sujets du groupe NVXCoV2373 ont présenté une neuropathie périphérique, alors qu'aucun cas n'a été signalé dans le groupe placebo.

Parmi les autres événements du système nerveux qui ont été observés chez les sujets de 18 à 64 ans, on compte : une inflammation du système nerveux central, une narcolepsie et une paralysie du nerf péronier. Aucun de ces événements n'a été jugé en lien avec le vaccin.

Détail de PIMMCS dans le groupe NVX-CoV2373 (protocoles 301, 302, 501 et 101 – Partie II)

El	Temps (jours) entre les doses et la mort	Age	Sexe	Comorbidités	Médicaments
Inflammation du système nerveux central, Paralyse du nerf péronier, neuropathie périphérique, hypoesthésie	23 et 1 jour après la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose	55	Masculin	Douleur neuropathique chronique, rupture des ligaments, neuropathie non précisée, abus d'alcool. Le participant n'a pas d'antécédents médicaux tels que : sténose lombaire, pathologie dégénérative, hernie discale, traumatisme du dos	Gabapentine
Convulsion	19 jours après la 1 <sup>ère</sup> dose	44	Féminin	Migraine, fibromyalgie, herpès, dépression, anxiété, stress post-traumatique, insomnie, IMC 40,2kg/m <sup>2</sup>	Hydrocodone, cyclobenzaprine, Xanax (alprazolam), chlorhydrate de valacyclovir, divalproex sodique
Convulsion	79 et 51 jours après la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose	21	Féminin	La participante n'a pas d'antécédents médicaux importants	Mirena

Détail de PIMMCS dans le groupe placebo (étude 301, 302, 501 et 101 – Partie II)

El	Temps (jours) entre les doses et la mort	Age	Sexe	Comorbidités	Médicaments
Convulsion	93 et 72 jours après la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose	50	F	Syncope	Gabapentine, Lamictal, zoloft, triamterène, hydrochlorothiazide
Convulsion	95 et 66 jours après la 1 <sup>ère</sup> et 1 <sup>ème</sup> dose	52	F	Anévrisme cérébral, tumeur cérébrale, embolie pulmonaire, convulsions occasionnelles, asthme, IMC 23,9kg/m <sup>2</sup>	Médicaments non précisés.
Sclérose en plaque	65 et 44 jours après la 1 <sup>ère</sup> et 2 <sup>ème</sup> dose	52	F	Arthrose	Paracétamol

## Annexe 17. Résultats d'immunogénéité

D'après Stuart *et al.*, 2022 (28)

	Prime with ChAd			Prime with BNT		
	ChAd/ChAd	ChAd/m1273	ChAd/NVX	BNT/BNT	BNT/m1273	BNT/NVX
<b>Per-protocol analysis</b>						
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL						
n/N	163/164	162/162	158/160	159/163	153/154	163/166
GMC	1971 (1718 to 2262)	20 114 (18 160 to 22 279)	5597 (4756 to 6586)	16 929 (15 025 to 19 075)	22 978 (20 597 to 25 636)	8874 (7391 to 10 654)
GMR*	Ref	10.2 (8.4 to ∞)	2.8 (2.2 to ∞)	Ref	1.3 (1.1 to ∞)	0.5 (0.4 to ∞)
<b>Modified intention-to-treat analysis</b>						
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL						
n/N	170/171	167/167	165/167	163/167	163/164	169/172
GMC	1959 (1704 to 2253)	20 360 (18 411 to 22 517)	5440 (4632 to 6390)	16 838 (14 985 to 18 921)	23 187 (20 891 to 25 735)	8913 (7464 to 10 644)
GMR*	Ref	10.5 (8.9 to 12.3)	2.8 (2.2 to 3.4)	Ref	1.3 (1.2 to 1.6)	0.53 (0.43 to 0.65)
Live virus neutralising antibody (Victoria†), FRNT <sub>50</sub>						
n/N	47/171	48/167	51/167	46/167	48/164	49/172
GMC	109 (70 to 168)	1684 (1313 to 2162)	432 (301 to 618)	1501 (1188 to 1896)	1883 (1546 to 2294)	1109 (805 to 1529)
GMR*	Ref	16.9 (10.1 to 28.0)	4.2 (2.4 to 7.2)	Ref	1.3 (1.0 to 1.8)	0.8 (0.6 to 1.2)
Live virus neutralising antibody (Victoria†), normalised NT <sub>80</sub>						
n/N	19/171	18/167	20/167	17/167	19/164	21/172
GMC	331 (213 to 514)	2244 (1737 to 2901)	630 (398 to 997)	3216 (2336 to 4427)	3252 (2416 to 4376)	868 (494 to 1527)
GMR*	Ref	7.5 (4.4 to 12.7)	2.0 (1.0 to 3.9)	Ref	1.0 (0.6 to 1.6)	0.3 (0.1 to 0.6)
Pseudotype virus neutralising antibody, NT <sub>50</sub>						
n/N	169/171	154/167	158/167	159/167	157/164	163/172
GMC	132 (113 to 154)	1358 (1182 to 1562)	473 (399 to 561)	883 (751 to 1039)	1260 (1106 to 1436)	787 (631 to 981)
GMR*	Ref	10.0 (8.1 to 12.3)	3.4 (2.7 to 4.3)	Ref	1.4 (1.2 to 1.7)	0.9 (0.7 to 1.2)
Cellular response (wild-type), SFC per million PBMCs‡						
n/N	95/171	101/167	98/167	96/167	98/164	102/172
GMC	45 (34 to 61)	148 (118 to 187)	190 (159 to 227)	49 (39 to 63)	76 (58 to 99)	29 (22 to 38)
GMR*	Ref	3.5 (2.5 to 4.8)	4.8 (3.6 to 6.6)	Ref	1.5 (1.1 to 2.2)	0.6 (0.4 to 0.9)
<p>In the per-protocol analysis, data are n/N, GMC (95% CI), and GMR (98.75% CI); in the modified intention-to-treat analysis, data are n/N, GMC (95% CI), and GMR (95% CI). BNT=BNT162b2 vaccine, Pfizer-BioNTech. ChAd=ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, AstraZeneca. ELU=ELISA laboratory units. FRNT<sub>50</sub>=50% focus reduction neutralising antibody titre. GMC=geometric mean concentration. GMR=geometric mean ratio. m1273=mRNA-1273 vaccine, Moderna. NT<sub>80</sub>=80% neutralising antibody titre. NVX=NVXCoV2373 vaccine, Novavax. NT<sub>50</sub>=50% neutralising antibody titre. SFC=spot-forming cells. PBMC=peripheral blood mononuclear cell. * GMRs were adjusted for randomisation stratification variables, including study site and cohort, with one-sided 98.75% CIs in per-protocol analyses and were further adjusted for interval between first and second dose and baseline immunogenicity, with two-sided 95% CIs in the modified intention-to-treat analyses; non-inferiority margin is 0.63. †A Wuhan-related strain isolated early in the pandemic from Australia. ‡Cellular response data were available in around 60% of sites, the rest of the study sites did not collect plasma samples due to logistical challenges.</p>						

# Tables des tableaux et des figures

## Table des tableaux

Tableau 1 : Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin NVXCoV2373	17
Tableau 2 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-302, population ITT) d'après Heath et al., 2021 et Toback et al., 2021	22
Tableau 3 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-302) d'après Heath et al., 2021 et Toback et al., 2021	23
Tableau 4 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-501, population FAS) d'après Shinde et al., 2021	24
Tableau 5 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-501) d'après Shinde et al., 2021	25
Tableau 6 : Principales caractéristiques de la population d'étude à l'inclusion (2019nCoV-301, population FAS) d'après Dunkle et al., 2021	27
Tableau 7 : Résumé des principaux résultats d'efficacité vaccinale (2019nCoV-301) d'après Dunkle et al., 2021	28
Tableau 8 Population incluse dans l'analyse groupée de tolérance (Safety Set)	31
Tableau 9 Caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'analyse groupée (Safety Set)	32
Tableau 10 : Données de tolérance de la sous-étude chez les participants co-vaccinés (NVX et vaccin influenza) et chez les participants de l'étude principale d'après Toback et al., 2021	37
Tableau 11 : Ratios de moyennes géométriques des titres en anticorps (MGT) en fonction des souches virales avec une dose de rappel : NVX-CoV2373 à pleine dose (NVX) et à demi-dose (NVX half) d'après Munro et al., 2021	41
Tableau 12 : Stratégie de recherche dans les bases de données Covid-19 research, Embase et Medline	50

## Table des figures

Figure 1 : Incidence cumulée des cas de Covid-19 survenus à partir de 7 jours après la seconde injection (2019nCoV-302, population ITT) d'après Heath et al., 2021 et Toback et al., 2021	23
Figure 2 : Incidence cumulée des cas de Covid-19 survenus à partir de la première infection (2019nCoV-301, population FAS) d'après Dunkle et al., 2021	29
Figure 3 : Réactogénicité chez les sujets co-vaccinés avec NVX-CoV2373 et le vaccin de la grippe (réactions locales et systémiques) d'après Toback et al., 2021	38



# Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2020.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3221338/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-recommandations-preliminaires-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
2. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2. Actualisation des facteurs de risque de formes graves de la Covid-19 et des recommandations sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.  
[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3240117/fr/strategie-de-vaccination-contre-le-sars-cov-2-actualisation-des-facteurs-de-risque-de-formes-graves-de-la-covid-19-et-des-recommandations-sur-la-strategie-de-priorisation-des-populations-a-vacciner)
3. European Medicines Agency. Comirnaty concentrate for dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2020.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-product-information-approved-chmp-21-december-2020-pending-endorsement-european-commission_en.pdf)
4. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Moderna dispersion for injection. COVID-19 mRNA vaccine (nucleoside modified). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.
5. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine AstraZeneca suspension for injection. COVID-19 vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-astrazeneca-product-information-approved-chmp-29-january-2021-pending-endorsement_en.pdf)
6. European Medicines Agency. COVID-19 vaccine Janssen suspension for injection. COVID-19 vaccine (Ad26.COVS2-S [recombinant]). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-product-information-approved-chmp-11-march-2021-pending-endorsement_en.pdf)
7. European Medicines Agency. Nuvaxovid dispersion for injection. COVID-19 Vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2021.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_en.pdf)
8. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 23 décembre 2021. Saint-Maurice: SPF; 2021.  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-23-decembre-2021>
9. Tian JH, Patel N, Haupt R, Zhou H, Weston S, Hammond H, *et al.* SARS-CoV-2 spike glycoprotein vaccine candidate NVX-CoV2373 immunogenicity in baboons and protection in mice. *Nat Commun* 2021;12(1):372.  
<http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-20653-8>
10. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* 2020;367(6483):1260-3.  
<http://dx.doi.org/10.1126/science.abb2507>
11. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, *et al.* Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. *N Engl J Med* 2020;383(24):2320-32.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2026920>
12. Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Pleded JS, Cho I, *et al.* Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med* 2021;18(10):e1003769.  
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003769>
13. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, *et al.* Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1899-909.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2103055>
14. Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, *et al.* Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021.  
[http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600\(21\)00409-4](http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4)
15. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, *et al.* Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021;385(13):1172-83.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
16. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, *et al.* Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2116185>
17. Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, *et al.* Immunogenicity and safety following a homologous booster dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): a phase 2 randomized placebo-controlled trial [preprint]. *medRxiv* 2021.  
<http://dx.doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>
18. U.S. Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19. Guidance for industry. Silver Spring: FDA; 2020.

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>

19. Emary KR, Golubchik T, Aley PK, Ariani CV, Angus B, Bibi S, *et al.* Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10282):1351–62.

[http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00628-0](http://dx.doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00628-0)

20. Haute Autorité de Santé. Stratégie de vaccination contre la Covid-19. Place du vaccin Covid-19 Janssen. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2021.

[https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3242795/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-covid-19-janssen](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3242795/fr/strategie-de-vaccination-contre-la-covid-19-place-du-vaccin-covid-19-janssen)

21. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, *et al.* Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant. *N Engl J Med* 2021;384(20):1885-98.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2102214>

22. Bangaru S, Ozorowski G, Turner HL, Antanasijevic A, Huang D, Wang X, *et al.* Structural analysis of full-length SARS-CoV-2 spike protein from an advanced vaccine candidate. *Science* 2020;370(6520):1089-94.

<http://dx.doi.org/10.1126/science.abe1502>

23. Shollenberger LM, Harn DA. Vaccine self-assembling immune matrix is a non-viral delivery platform that improves overall vaccine performance while maintaining safety and stability [abstract]. *J Immunol* 2017;198(1):147.

24. Portnoff AD, Patel N, Massare MJ, Zhou H, Tian JH, Zhou B, *et al.* Influenza hemagglutinin nanoparticle vaccine elicits broadly neutralizing antibodies against structurally distinct domains of H3N2 HA. *Vaccines* 2020;8(1):99.

<http://dx.doi.org/10.3390/vaccines8010099>

25. Dato MS, Natama MH, Somé A, Traoré O, Rouamba T, Bellamy D, *et al.* Efficacy of a low-dose candidate malaria vaccine, R21 in adjuvant Matrix-M, with seasonal administration to children in Burkina Faso: a randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397(10287):1809-18.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00943-0](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00943-0)

26. Venkatraman N, Anagnostou N, Bliss C, Bowyer G, Wright D, Lövgren-Bengtsson K, *et al.* Safety and immunogenicity of heterologous prime-boost immunization with viral-vectored malaria vaccines adjuvanted with Matrix-M™. *Vaccine* 2017;35(45):6208-17.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.028>

27. Fries L, Cho I, Krähling V, Fehling SK, Strecker T, Becker S, *et al.* Randomized, blinded, dose-ranging trial of an ebola virus glycoprotein nanoparticle vaccine with Matrix-M adjuvant in healthy adults. *J Infect Dis* 2020;222(4):572-82.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz518>

28. Stuart AS, Shaw RH, Liu X, Greenland M, Aley PK, Andrews NJ, *et al.* Immunogenicity, safety, and reactogenicity of heterologous COVID-19 primary vaccination incorporating mRNA, viral-vector, and protein-adjuvant vaccines in the UK (Com-COV2): a single-blind, randomised, phase 2, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;399(10319):36-49.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02718-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02718-5)

29. Munro AP, Janani L, Cornelius V, Aley PK, Babbage G, Baxter D, *et al.* Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2021;398(10318):2258-76.

[http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)02717-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(21)02717-3)

30. Badan Pengawas Obat dan Makanan. Badan POM terbitkan EUA vaksin Covovax sebagai vaksin alternatif ke-11 dalam penanganan pandemi, 17 november 2021. Jakarta: Badan POM; 2021.

<https://pom.go.id/new/view/more/pers/629/Badan-POM-Terbitkan-EUA-Vaksin-Covovax-Sebagai-Vaksin-Alternatif-Ke-11-dalam-Penanganan-Pandemi.html>

31. Food and Drug Administration Philippines. SARS-CoV-2 rS protein nanoparticle vaccine [Covovax], 17 november 2021. Muntinlupa City: FDA Philippines; 2021.

<https://www.fda.gov.ph/sars-cov-2-rs-protein-nanoparticle-vaccine-covovax/>

32. World Health Organization. Interim recommendations for use of the Novavax NVX-CoV2373 vaccine against COVID-19. Interim guidance, 20 december 2021. Geneva: WHO; 2021.

<https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-recommendation-novavax-nvx-cov2373>

33. Agenzia Italiana del Farmaco. AIFA approva il vaccino Nuvaxovid (Novavax), 22 dicembre 2021. Roma: AIFA; 2021.

<https://www.aifa.gov.it/it/-/aifa-approva-vaccino-nuvaxovid>

34. Guebre-Xabier M, Patel N, Tian JH, Zhou B, Maciejewski S, Lam K, *et al.* NVX-CoV2373 vaccine protects cynomolgus macaque upper and lower airways against SARS-CoV-2 challenge. *Vaccine* 2020;38(50):7892-6.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.064>

# Abréviations et acronymes

---

AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DF	Dose faible
DS	Dose standard
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
EI	Evènement Indésirable
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)
EV	Efficacité Vaccinale relative
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IM	Intramusculaire
IMC	Indice de masse corporelle
ITT	Intention de traiter (Intention To Treat)
J	Jour
MGT	Moyenne géométrique des titres
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PCR	Polymerase chain reaction
PGR	Plan de Gestion des Risques
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
vs	versus

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

