



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

**RAPPORT
D'ÉVALUATION**

Stratégie de vaccination contre la Covid-19

Place du vaccin VidPrevtyn Beta

Validé par le Collège le 1er décembre 2022

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre la Covid-19 Place du vaccin VidPrevtyl Beta
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin VidPrevtyl dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Ministère de la santé et la prévention
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Coordination : Diane LASTENNET, cheffe de projet, SESPEV (Cheffe de service : Patricia MINAYA FLORES, adjoint à la cheffe de service : Clément PIEL)
Recherche documentaire	Réalisée par Marina RENNESSON, documentaliste, avec l'aide de Sylvie LASCOLS, assistante documentaliste sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Marie GEORGET, adjointe au chef de service
Auteurs	Diane LASTENNET et Dominic THORRINGTON Chefs de projet, Ismahan EL MENKOURI interne en pharmacie, sous la responsabilité de Clément PIEL, adjoint à la cheffe de service et Patricia MINAYA FLORES cheffe de service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins
Conflits d'intérêts	Les membres du groupe de travail ont communiqué leurs déclarations publiques d'intérêts à la HAS. Elles sont consultables sur le site https://dpi.sante.gouv.fr . 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.
Validation	Version du 1er décembre 2022
Actualisation	
Autres formats	

Sommaire

Synthèse	5
Introduction	9
1. Information générale sur le vaccin	11
1.1. Caractéristiques du vaccin	11
1.1.1. Classification	11
1.1.2. Présentation et technique d'administration	11
1.1.3. Conservation	11
1.2. Autorisation de mise sur le marché	12
1.2.1. Indication	12
1.2.2. Posologie et schéma vaccinal	12
1.2.3. Contre-indications	12
1.2.4. Co-administration	12
2. Présentation des données disponibles	13
2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin VidPrevtyl	13
2.2. Données d'immunogénicité	14
2.2.1. Études pré-cliniques :	14
2.2.2. Étude VAT00002 – Phase III	15
2.2.2.1. Design et objectif de l'étude	15
2.2.2.2. Description de la population d'étude	15
2.2.2.3. Résultats d'immunogénicité	16
2.2.3. Étude VAT00013 – COVIBOOST	22
2.2.3.1. Design et objectifs de l'étude COVIBOOST	22
2.2.3.2. Description de la population d'étude	22
2.2.3.3. Analyses <i>post hoc</i> complémentaires : immunogénicité d'une dose de rappel VidPrevtyl Beta versus Comirnaty (monovalent Original)	22
2.2.3.4. Résultats d'immunogénicité globaux de l'étude COVIBOOST	25
2.3. Données de tolérance	26
2.3.1. Données pré-cliniques	26
2.3.2. Données disponibles sur l'adjuvant AS03	27
2.3.3. Données issues de l'étude VAT00002	28
2.3.3.1. Étude VAT00013 – COVIBOOST	32
2.3.4. Données de tolérance disponibles sur les autres formulations	34

2.4. Autres informations disponibles	35
2.4.1. Etudes en cours et à venir	35
2.4.2. Données d'efficacité	35
2.5. Données manquantes et limites des données	36
Conclusion	37
Table des annexes	40
Références bibliographiques	44
Participants	Erreur ! Signet non défini.
Abréviations et acronymes	45

Synthèse

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain¹.

Le 19 septembre 2022, la HAS a actualisé la stratégie vaccinale contre la Covid-19² en recommandant l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes âgées de plus de 60 ans et à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément aux recommandations de la HAS et à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé³. Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin VidPrevtyn Beta développé par Sanofi Pasteur est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin VidPrevtyn Beta a reçu une AMM le 10 novembre 2022⁴. Il s'agit d'un vaccin protéique constitué de la protéine Spike (S) recombinante du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), dont les domaines transmembranaire et intracellulaire ont été supprimés, et de l'adjuvant AS03, développé par GlaxoSmithKline (GSK). Il est indiqué en rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 18 ans et plus précédemment vaccinées avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adéno-viral contre la Covid-19.

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

² Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19

³ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

⁴ European Medicines Agency. VidPrevtyn Beta solution and emulsion for injection. COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidvidprevtyn-beta-epar-product-information_en.pdf

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VidPrevtyl Beta afin d'actualiser la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19 et de préciser la place de ce vaccin dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19.

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron.

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

- L'autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission Européenne le 10 novembre 2022⁵ : « Le vaccin VidPrevtyl Beta peut être utilisé **une fois en rappel** chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19 ».
- La stratégie vaccinale de rappel actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé recommandant que le rappel vaccinal se fasse préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment⁶.
- Le contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une prédominance du sous-lignage BA.5 d'Omicron sur le territoire national⁷ ;
- La proportion de personnes ayant reçu une dose de rappel : au 21 novembre 2022, 82,7 % des 65 ans et plus avaient reçu au moins une dose de rappel. Par ailleurs, depuis la mise à disposition des vaccins adaptés au variant Omicron, 8,6 % des 60-79 ans et 9,7 % des 80 ans et plus avaient reçu un rappel avec l'un de ces vaccins ;
- Les caractéristiques du vaccin VidPrevtyl Beta, qui est constitué de la protéine Spike (S) recombinante du variant Beta du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), dont les domaines transmembranaire et intracellulaire ont été supprimés. Ce vaccin contient également l'adjuvant AS03, développé par GlaxoSmithKline (GSK), qui est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes) déjà utilisés dans les vaccins contre la grippe pandémique (H1N1) ;
- La stratégie de développement du vaccin VidPrevtyl Beta qui repose sur 2 essais cliniques : une étude multicentrique, randomisée, en simple aveugle, en groupes parallèles à 3 bras chez 208 participants (dont 54 dans le bras VidPrevtyl Beta) évaluant une dose de rappel du vaccin recombinant VidPrevtyl (Beta ou original (D614)) par rapport à une dose de rappel du vaccin à ARNm Comirnaty (monovalent original) et une étude de phase 3, multicentrique, en groupes parallèles incluant 279 participants ayant reçu le vaccin VidPrevtyl Beta en dose de rappel comparativement à des participants ayant reçu une primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614) à 10 μ g et n'ayant pas reçu de dose de rappel.

⁵ European Medicines Agency. VidPrevtyl Beta solution and emulsion for emulsion for injection. COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidvidprevtyl-beta-epar-product-information_en.pdf

⁶ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

⁷ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>

- **L'absence de données d'efficacité clinique et de comparaison directe aux vaccins actuellement recommandés dans la campagne de rappel actuelle (vaccins à ARNm bivalents).**
- Les données d'immunogénicité de l'étude VAT00002 ayant permis de démontrer chez une population de 18 ans et plus que l'administration d'une dose de rappel après primovaccination par Comirnaty (monovalent original) confère un effet booster (augmentation de la réponse en anticorps neutralisants après l'administration d'une dose de rappel) contre la souche Wuhan et les différents sous-variants d'Omicron (BA.1, BA.2, BA.4).
- **Les données de l'étude COVIBOOST ayant montré, sur un faible effectif de participants (n=54), la supériorité en termes d'immunogénicité contre le variant Omicron BA.4/BA.5 du vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) administré en dose de rappel chez les adultes de plus de 18 ans primovaccinés par deux doses du vaccin Comirnaty (monovalent original) 3 à 7 mois avant la dose de rappel (ratio des MGT à J28 à 2,5 (IC 95 % : 1,7 ; 3,7).**
- Les données d'efficacité en primovaccination de deux doses du vaccin bivalent VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) espacées de 21 jours issues de l'étude VAT00008 (Phase III). Dans un contexte épidémiologique caractérisé par la circulation du variant Delta, l'efficacité *versus* placebo du vaccin VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) contre la survenue de cas symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 64,7 % (IC 95 % : 46,6 ; 77,2).
- Les données de tolérance du vaccin, notamment :
- Aucun problème de sécurité n'a été identifié dans les études VAT00002 (N=693) et VAT00013 (N=80). Le vaccin était bien toléré chez les adultes, quel que soit le vaccin utilisé dans le schéma de primovaccination.
- Les effets systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la douleur, les céphalées, la myalgie et le malaise ; et la douleur au site d'injection était l'effet local le plus fréquemment rapporté. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2, avec un petit nombre de réactions de grade 3, le plus souvent des céphalées (4,2 %) et des malaises (2,9 %), également signalées.
- Parmi les effets indésirables graves signalés, une maladie sérique a été jugée par l'investigateur comme étant reliée au vaccin Vidprevtyn bivalent. Ce cas est survenu 11 jours après une injection, et les symptômes ont régressé 9 jours après leur apparition. Tous les autres événements indésirables graves n'ont pas été jugés comme étant liés au vaccin Vidprevtyn monovalent ni bivalent.
- Les essais cliniques n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter des événements rares.

Place du vaccin VidPrevtyl Beta dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19

Dans le cadre de la campagne vaccinale de rappel contre la Covid-19 en cours, la HAS estime qu'il convient de privilégier l'accès aux vaccins qui confèrent la meilleure protection contre les variants actuellement circulants mais également d'offrir différentes options vaccinales à la population française afin d'augmenter la couverture vaccinale.

La HAS considère que la mise à disposition d'un nouveau vaccin contre la Covid-19 pourrait offrir une alternative supplémentaire aux vaccins déjà disponibles.

Toutefois, les résultats d'immunogénicité et de tolérance ont été obtenus sur un nombre limité de personnes et après un temps de suivi limité. Ces données nécessitent d'être confirmés sur des effectifs plus importants et avec un recul plus important. En outre, en l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

La HAS estime que les données disponibles permettent d'envisager **l'utilisation en rappel du vaccin VidPrevtyl Beta chez des sujets de plus de 18 ans primovaccinés** avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19 **en alternative aux vaccins à ARNm bivalents** pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications).

La HAS rappelle que, conformément à la stratégie vaccinale de rappel actuelle, **une dose de rappel additionnelle doit être réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

L'intégration du vaccin VidPrevtyl Beta dans la stratégie vaccinale de rappel actuelle au même niveau que les vaccins à ARNm bivalents, pourrait être envisagée à la suite de l'obtention d'éléments permettant de présumer d'une efficacité au moins équivalente vis-à-vis du variant Omicron en comparaison aux vaccins actuellement recommandés.

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

La HAS insiste, par ailleurs, sur l'importance des gestes barrières, 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).

La France a initié le 27 décembre 2020 une campagne de vaccination d'une ampleur inédite pour lutter contre la pandémie de Covid-19. Les premiers objectifs de cette campagne étaient de réduire la mortalité, les formes graves de la Covid-19 et la tension sur le système de santé. De ce fait, dans un contexte de mise à disposition progressive des doses de vaccins, les premières phases ont ciblé en priorité les personnes à risque de forme grave du fait de leur âge et de leurs comorbidités et les personnes les plus exposées au virus. Depuis, la HAS actualise régulièrement la stratégie vaccinale contre la Covid-19 pour prendre en compte l'évolution de l'épidémie, l'arrivée de nouveaux vaccins, l'analyse des nouvelles données scientifiques et les retours du terrain⁸.

Le 19 septembre 2022, la HAS a actualisé la stratégie vaccinale contre la Covid-19 (1) en recommandant l'administration d'une dose de rappel additionnelle (2e rappel ou 4e dose le plus souvent) aux personnes âgées de plus de 60 ans et à celles de moins de 60 ans identifiées comme étant à risque de forme grave de Covid-19, aux femmes enceintes et aux personnes vivant dans l'entourage ou en contact régulier avec des personnes immunodéprimées ou vulnérables. La HAS a précisé également les délais à respecter entre deux doses de rappel : i) 3 mois pour les personnes de 80 ans et plus, les résidents en EHPAD et en USLD et les personnes immunodéprimées ; ii) 6 mois pour les autres. Pour tous, si une infection par le SARS-CoV-2 est survenue après la première dose de rappel, une dose de rappel additionnelle reste recommandée en respectant un délai minimal de 3 mois après l'infection. Conformément aux recommandations de la HAS et à la stratégie vaccinale actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé, le rappel vaccinal se fait préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment. Pour les personnes de moins de 30 ans, seul le vaccin Comirnaty est recommandé⁹. Cette stratégie continue d'être affinée et actualisée au regard des nouvelles données disponibles et de l'arrivée des nouveaux vaccins bivalents.

La DGS a saisi la HAS en juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19 selon différents niveaux de priorité en fonction de la délivrance des AMM, sous réserve d'un dépôt concomitant des données cliniques par les laboratoires à l'EMA et à la HAS. Le vaccin VidPrevtyn Beta développé par Sanofi Pasteur est listé parmi les vaccins à évaluer prioritairement.

Le vaccin VidPrevtyn Beta a reçu une AMM le 10 novembre 2022 (2). Il s'agit d'un vaccin à protéine recombinante constitué de la protéine Spike (S) recombinante du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), dont les domaines transmembranaire et intracellulaire ont été supprimés et de l'adjuvant AS03, développé par GlaxoSmithKline (GSK). Il est indiqué **en rappel** pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 causée par le virus SARS-CoV-2 chez les

⁸ Vaccination dans le cadre de la Covid-19 : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3178533/fr/vaccination-dans-le-cadre-de-la-covid-19

⁹ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

personnes âgées de 18 ans et plus précédemment vaccinées contre la Covid-19. VidPrevtyl Beta peut être utilisé une fois en rappel chez les adultes ayant précédemment reçu un schéma de vaccination avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer les données d'immunogénicité et de tolérance du vaccin VidPrevtyl Beta afin d'actualiser la stratégie vaccinale de rappel et de préciser la place de ce vaccin dans la stratégie de vaccination contre la Covid-19 (1).

Cette nouvelle recommandation de la HAS s'inscrit dans un contexte épidémique marqué par la prédominance actuelle du sous-lignage BA.5 du variant Omicron. Au 7 novembre 2022 (3), BA.5 (tous sous-lignages confondus) représentait 93 % des séquences interprétables de l'enquête Flash S45. Parmi ces sous-lignages, la détection du sous-lignage BQ.1.1 continue d'augmenter, avec 39 % des séquences interprétables au cours de l'enquête Flash S45 (vs 29 % pour Flash S43). En parallèle, au 21 novembre, 82,7 % des 65 ans et plus avaient reçu au moins une dose de rappel. Par ailleurs, depuis la mise à disposition des vaccins adaptés au variant Omicron, 8,6 % des 60-79 ans et 9,7 % des 80 ans et plus avaient reçu un rappel avec l'un de ces vaccins.

1. Information générale sur le vaccin

1.1. Caractéristiques du vaccin

1.1.1. Classification

Le vaccin VidPrevtyl Beta est constitué de la protéine Spike (S) recombinante du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), dont les domaines transmembranaire et intracellulaire ont été supprimés. Cette protéine recombinante, produite *via* une plateforme utilisant des cellules d'insectes transfectées par des baculovirus contenant le gène codant pour la protéine « Spike » et stabilisée dans sa conformation de « pré-fusion », est résistante à la protéolyse, a une haute affinité au récepteur humain hACE2 et est thermostable (conservation à une température comprise entre 2°C et 8°C).

Le développement clinique du vaccin VidPrevtyl a débuté avec une formulation vaccinale contenant la protéine spike (S) recombinante du virus originel D614 (virus original, dit également souche Wuhan). Compte tenu de l'apparition de variants de la souche originelle, une nouvelle formulation vaccinale contenant la protéine spike du variant B.1.351 (Beta) a été développée et évaluée dans le cadre des études cliniques.

À cette construction est ajouté l'adjuvant AS03, développé par GlaxoSmithKline (GSK), déjà utilisé dans la formulation du vaccin grippal pandémique H1N1 (PANDEMRIX) et H5N1 (ADJUPANRIX). L'association à l'adjuvant AS03 permet d'optimiser la réponse immunitaire en favorisant une réponse Th1, en permettant une réponse « équilibrée » non biaisée Th2.

Le mécanisme de production de ce vaccin à protéine recombinante repose sur une technologie déjà utilisée pour d'autres vaccins disponibles chez l'homme tel que les vaccins contre la grippe saisonnière et les vaccins pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B.

1.1.2. Présentation et technique d'administration

Le vaccin VidPrevtyl Beta est disponible en émulsion pour injection sous forme de 2 flacons multidoses (flacon d'antigène et flacon d'adjuvant) qui doivent être mélangés avant utilisation (10 doses/ flacon).

Une dose (0,5 mL) contient 5 microgrammes de protéine Spike du SARS-CoV-2 (souche B.1.351). L'adjuvant AS03 est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL-alpha-tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes).

1.1.3. Conservation

Le vaccin VidPrevtyl Beta doit être conservé au réfrigérateur entre 2°C et 8°C sans être congelé. Les flacons doivent être conservés dans l'emballage extérieur afin de les protéger de la lumière. Après reconstitution, le produit doit être utilisé dans les 6 heures, s'il est conservé entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.

1.2. Autorisation de mise sur le marché

1.2.1. Indication

Le vaccin VidPrevtyl Beta est indiqué en rappel pour l'immunisation active pour la prévention de la Covid-19 chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19.

Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

1.2.2. Posologie et schéma vaccinal

VidPrevtyl Beta est administré par voie intramusculaire en dose unique de 0,5 ml (correspondant à 5 µg de l'antigène protéique recombinant SARS-CoV-2 Spike) au moins 4 mois après une précédente vaccination contre la Covid-19. VidPrevtyl Beta peut être utilisé une fois en rappel chez les adultes ayant précédemment reçu un schéma de vaccination avec un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19.

1.2.3. Contre-indications

Le vaccin VidPrevtyl Beta est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou à l'éthoxylate d'octylphénol (traces résiduelles).

1.2.4. Co-administration

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

2. Présentation des données disponibles

2.1. Panorama des études réalisées dans le cadre du développement du vaccin VidPrevtyl

Le développement clinique de VidPrevtyl a débuté avec une formulation vaccinale contenant la protéine spike dirigée contre le virus originel D614 (souche Wuhan). À la suite de l'apparition de variants de la souche originelle, une nouvelle formulation vaccinale contenant la protéine spike du variant B.1.351 a été développée et évaluée dans le cadre des études cliniques suivantes :

- **COVIBOOST (VAT00013 ou VAT013)** : il s'agit d'une étude académique multicentrique, randomisée, en simple aveugle, coordonnée par le réseau de recherche vaccinale I-REIVAC et promue par l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP). Cette étude évalue, chez 247 participants, l'immunogénicité et la tolérance d'une dose de rappel du vaccin recombinant VidPrevtyl (Beta ou original (D614)) par rapport à une dose de rappel du vaccin à ARNm Comirnaty (monovalent original) dont l'efficacité en rappel a été démontrée. Cette étude a permis la réalisation d'analyses *post-hoc* évaluant la supériorité de VidPrevtyl Beta par rapport à Comirnaty (monovalent original) en termes de MGT des anticorps neutralisants et la non-infériorité en termes de réponse sérologique contre le variant BA.1 à J28 après le rappel.
- **VAT00002 (Phase III)** : il s'agit d'une étude multicentrique, en groupes parallèles regroupant deux cohortes d'extension (cohorte 1 et cohorte 2) conduite par Sanofi Pasteur aux Etats-Unis, Honduras et en Australie évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel avec le vaccin recombinant VidPrevtyl chez des participants âgés de 18 ans et plus. Le vaccin Vidprevtyl Beta (souche B.1.351) est évalué uniquement dans la cohorte 2. La période d'inclusion s'est déroulée entre le 29 juillet 2021 et le 21 janvier 2022, un total de 705 sujets ayant reçu une dose de VidPrevtyl Beta a été inclus dans l'étude.

Le plan de développement du vaccin ayant débuté avec une formulation vaccinale dirigée contre la souche originelle, plusieurs études ont été menées par le laboratoire additionnellement aux études présentées dans ce rapport. Le tableau ci-dessous résume ces études.

Tableau 1 : Etudes réalisées dans le cadre du développement du vaccin VidPrevtyl

Etude	Phase	Souche utilisée dans le vaccin	Schéma vaccinal	Critères évalués
VAT01	Phase I/II	Wuhan D614 (10 µg)	Primovaccination	Immunogénicité Tolérance
VAT02	Phase II	Wuhan D614 (10 µg)	Primovaccination	Immunogénicité Tolérance
VAT02 (Cohorte 1)	Phase III	Wuhan D614 (5 µg)	Rappel	Immunogénicité Tolérance
VAT02 (Cohorte 2)	Phase III	Beta B.1.351 (5 µg)	Rappel	Immunogénicité Tolérance
VAT02 (Cohorte 2)	Phase III	Bivalent Wuhan/Beta B.1.351 + D614 (5 µg/5 µg)	Rappel	Immunogénicité Tolérance
VAT08 (partie 1)	Phase III	Wuhan D614 (10 µg)	Primovaccination	Efficacité Immunogénicité Tolérance
VAT08 (partie 2)	Phase III	Bivalent Wuhan/Beta B.1.351 + D614 (5 µg/5 µg)	Primovaccination	Efficacité Tolérance
VAT013 (COVIBOOST)		Wuhan D614 (5 µg) Beta B.1.351 (5 µg)	Rappel	Immunogénicité Tolérance

Le développement clinique du vaccin VidPrevtyl Beta repose principalement sur l'étude COVIBOOST (VAT00013) et une étude de phase III (étude VAT00002), dans un contexte de co-circulation de divers variants du SARS-CoV-2. Des données de tolérance supplémentaires ont été recueillies chez 7 093 participants âgés de 18 ans et plus ayant reçu un vaccin bivalent formulé avec le même antigène Beta (étude de phase III VAT00008 et étude de phase 3 VAT00002).

2.2. Données d'immunogénicité

2.2.1. Études pré-cliniques :

Les résultats des études non cliniques, menées sur des primates et des hamsters, ont démontré l'immunogénicité et une efficacité robuste, avec un profil de sécurité acceptable de la formulation du vaccin VidPrevtyl Beta avec l'adjuvant AS03 et ont soutenu son évaluation dans les essais cliniques de phase III. La synthèse de ces études est disponible en Annexe 1.

2.2.2. Étude VAT00002 – Phase III

2.2.2.1. Design et objectif de l'étude

Initialement, l'étude VAT00002 phase III (essai en bras parallèle, randomisé et non randomisé, en double aveugle modifié ou ouvert) a été conçue pour évaluer la tolérance et l'immunogénicité des vaccins VidPrevtyl bivalents Original/Beta (D614 à 5 + B.1.351) et VidPrevtyl Beta administrés en dose de rappel après plusieurs schémas de primovaccination (VidPrevtyl original (D614), vaccins ARNm, vaccins à adénovirus). Le bras comparateur était constitué de participants ayant reçu une primovaccination en schéma deux doses de vaccin VidPrevtyl original (D614) à 10µg et n'ayant pas reçu de dose de rappel.

Le présent rapport se focalise uniquement sur les résultats du bras ayant inclut les participants recevant le vaccin VidPrevtyl Beta.

Les objectifs principaux de l'étude étaient de démontrer :

- La non-infériorité de la réponse immunitaire induite par une dose de rappel (5µg) du vaccin VidPrevtyl Beta chez des adultes âgés de 18 à 55 ans précédemment vaccinés avec le vaccin Comirnaty (monovalent original) comparativement à une primovaccination par deux doses (10µg) du vaccin VidPrevtyl original (D614) chez des individus non vaccinés auparavant.
- La supériorité de la réponse immunitaire induite par une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta chez des adultes âgés de 18 à 55 ans précédemment vaccinés avec le vaccin Comirnaty (monovalent original) comparativement à la réponse immunitaire observée immédiatement avant le rappel.

2.2.2.2. Description de la population d'étude

Au total, 705 participants ont reçu une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta après une primovaccination par vaccins à ARNm, Adénovirus ou VidPrevtyl original (D614) et 473 participants ont été inclus dans le groupe comparateur.

Les caractéristiques des participants ont été rapportées dans le Tableau 2.

Le nombre de femmes était plus important que le nombre d'hommes chez les participants recevant le vaccin monovalent VidPrevtyl Beta avec un sex-ratio hommes/femmes de 0,92. L'âge moyen des participants était de 46,0 (±15,8) ans pour les participants ayant reçu le vaccin monovalent VidPrevtyl Beta.

Parmi les comorbidités associées à un risque de forme sévère de la maladie, les plus fréquentes (5 %) étaient l'obésité, l'hypertension et le diabète de type 2.

Tableau 2 : Caractéristiques des participants inclus dans le bras VidPrevtyl Beta et le bras comparateur dans l'étude VAT00002

	Groupe VidPrevtyl Beta (5µg) N= 705	Groupe comparateur (Primovaccination par 2 doses (10µg) de VidPrevtyl original (D614) N=473
Age		
18-55 ans, n(%)	492 (69,8)	459 (97,0)
>56 ans, n(%)	213 (30,2)	14 (3,0)
Primovaccination		
Comirnaty (monovalent original)	378 (53,6)	-
Spikevax (monovalent original)	111 (15,7)	-
Vaxevertia	100 (14,2)	-
Jcovden	38 (5,4)	-
VidPrevtyl original (D614)	78 (11,1)	-
Participant ayant au moins une comorbidité associée à un risque de forme sévère de la maladie, n (%)	415 (58,9)	283 (59,8)

2.2.2.3. Résultats d'immunogénicité

Critères principaux

Afin de répondre aux objectifs principaux de l'étude, la MGT d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan induits par une dose du vaccin VidPrevtyl Beta à J15 chez les participants primovaccinés par Comirnaty (monovalent original) a été comparé à celle du groupe comparateur à J36 après une primovaccination par VidPrevtyl original (D614) ; soit 15 jours après la deuxième dose, et n'ayant pas reçu de dose de rappel.

Le rapport des moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants de ces deux groupes était de 1,96 (IC 95 % : 1,54 ; 2,50), démontrant la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin VidPrevtyl Beta en dose de rappel comparativement à une primovaccination par VidPrevtyl original (D614) (Tableau 3).

Tableau 3 : Anticorps neutralisants contre la souche D614 du SARS-CoV-2 au jour 15 pour le groupe recevant la dose de rappel par le vaccin VidPrevtyl Beta et au jour 36 dans le groupe comparateur (primovaccination par deux doses de VidPrevtyl original (D614) (étude VLA2001-301)

	Groupe VidPrevtyl Beta, primo-vaccination avec Comirnaty (monovalent original) (N=279)	Groupe comparateur (N=331)	Total
Participants avec des données disponibles	279	302	581
MGT [IC 95 %] (souche Wuhan)	7 172 [6 363 ; 8 083]	3 658 [3 123 ; 4 286]	
Ratio des MGT [IC 98,3 %]			1,96 [1,54 ; 2,50]

Les MGT d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan ont également été comparées avant et après (J15) administration de la dose de rappel. La moyenne géométrique des ratio individuels s'élevait à 35,41 (IC 98,3 % : 26,71 ; 46,95), démontrant la supériorité de la réponse induite par une dose de vaccin VidPrevtyl Beta.

Critères secondaires

Le ratio des MGT d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan induits par une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyl Beta à J15 chez les participants primovaccinés par un vaccin à ARNm (Spikevax (monovalent original) ou Comirnaty (monovalent original)) était de 2,06 (IC 98,3 % : 1,62 ; 2,61) comparativement au groupe comparateur (J36 après primovaccination par VidPrevtyl original (D614)), démontrant la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par le vaccin VidPrevtyl Beta.

Les MGT d'anticorps neutralisants ont également été comparées avant et après (J15) administration de la dose de rappel chez les participants primovaccinés par un vaccin à ARNm. La moyenne géométrique des ratio individuels s'élevait à 34,19 (IC 98,3 % : 26,58 ; 43,98), démontrant la supériorité de la réponse induite par une dose de VidPrevtyl Beta.

Le ratio des MGT d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Beta induits par une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta à J15 chez les participants primovaccinés par Comirnaty (monovalent original) comparativement au groupe comparateur (J36 après primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614) était de 17,36 (IC 98,3 % : 13,39 ; 22,50), démontrant la supériorité de la réponse induite par une dose de VidPrevtyl Beta.

La différence entre le taux de séroconversion contre la souche Beta chez les participants recevant une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyl Beta et le taux de séroconversion contre la souche Wuhan dans le groupe comparateur était de :

- -16,58 (IC 98,3 % : -22,99 ; -11,01) dans le groupe des participants primovaccinés par Comirnaty
- -17,07 (IC 98,3 % : -22,79 ; -11,86) dans le groupe des participants primovaccinés par un vaccin à ARNm (Spikevax (monovalent original) ou Comirnaty (monovalent original)).

Ces résultats ne permettaient pas de conclure à la non-infériorité du taux de séroconversion contre la souche Beta chez les participants recevant une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta comparativement au taux de séroconversion contre la souche D614 chez les participants recevant une primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614).

Les réponses en anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan et contre la souche Beta induits par une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta après primovaccination par différents vaccins sont détaillés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan et B.1.351 induits après une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta en fonction de la primovaccination

		Primovaccination par						COMPARATEUR Vaccin CoV2 preS dTM-AS03 (D614) N=72
Anti-corps dirigés contre la souche :	Titres des anticorps neutralisants	Comirnaty (monovalent original) N=325	Spikevax N=93	Vaxevertia N=94	Jcovden N=31	Vaccin à ARNm N=418	Vaccin à adénovirus N=125	
Wuhan	MGT à J15	9995 [8976 ; 11129]	14240 [11257 ; 18013]	5536 [4436 ; 6910]	11005 [7533 ; 16078]	10814 [9793 ; 11941]	6565 [5397 ; 7986]	25002 [18441 ; 33897]
	Ratio des MGT J15/J01	15,3 [12,6 ; 18,7]	11,9 [8,72 ; 16,3]	38,8 [28,2 ; 53,4]	12,2 [6,07 ; 24,6]	14,5 [12,2 ; 17,2]	28,6 [21,1 ; 38,9]	148 [85,8 ; 257]
Beta	MGT à J15	7021 [6262 ; 7873]	9449 [7376 ; 12104]	4610 [3689 ; 5760]	6872 [4482 ; 10537]	7501 [6754 ; 8330]	5077 [4168 ; 6185]	13300 [9817 ; 18018]
	Ratio des MGT J15/J01	39,2 [31,5 ; 48,7]	36,4 [24,3 ; 54,5]	101 [73,3 ; 139]	26,5 [12,0 ; 58,6]	38,5 [31,8 ; 46,6]	72,3 [52,4 ; 99,8]	180 [109 ; 298]

Réponse immunologique aux variants

Variant Delta

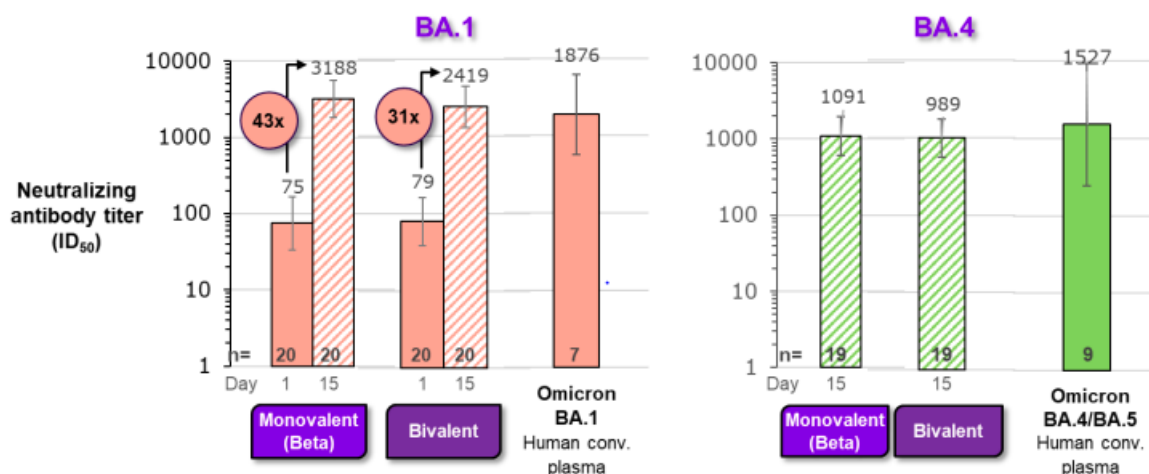
La réponse en anticorps neutralisants contre la souche Delta (B.1.617.2) du SARS-CoV-2 a été évaluée chez les participants à J15 après avoir reçu une dose de rappel avec le vaccin VidPrevtyl Beta et primovaccinés par le vaccin VidPrevtyl original (D614) ou Comirnaty (monovalent original), ainsi que dans le groupe de comparateur à J36 après une primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614).

Les résultats ont montré une augmentation plus importante des anticorps neutralisants (environ 8 fois plus élevé dans le groupe recevant une dose de rappel avec le vaccin VidPrevtyl Beta comparativement au groupe comparateur recevant uniquement une primovaccination par VidPrevtyl original (D614).

Variant Omicron

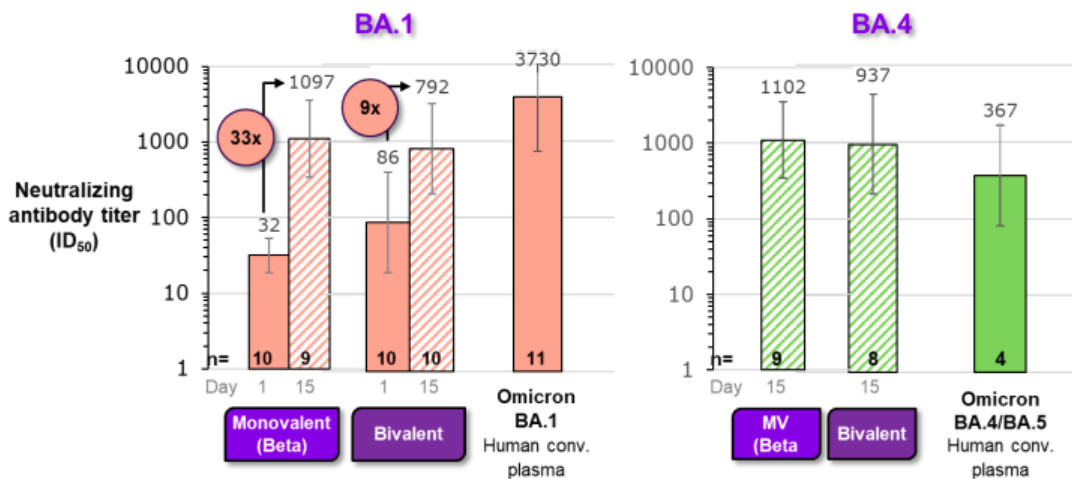
La réponse d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche Omicron (sous-lignages BA.1, BA.2 et BA.4) a été mesurée chez 20 participants de 18 à 55 ans et 10 participants de plus de 56 ans. Cette analyse exploratoire a permis de rapporter une augmentation des titres d'anticorps neutralisants dirigés contre tous les sous-variants d'Omicron testés à J15 après administration d'une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyl Beta comparativement aux titres d'anticorps neutralisants avant l'administration de la dose de rappel (Figures 1 et 2). Les titres induits par une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta étaient comparables à ceux observés chez des patients hospitalisés et guéris d'une infection documentée par les sous-lignages Omicron BA.1 ou Omicron BA.4/BA.5 lors des 4^e et 5^e vagues en Afrique du Sud.

Figure 1 : Titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.4-5 chez les participants de 18 à 55 ans primovaccinés par Comirnaty (monovalent original) et après une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta



Légende : les barres hachurées représentent les taux d'anticorps neutralisants au jour 15 de l'administration d'une dose de rappel par vaccin VidPrevtyl Beta vis-à-vis des sous-lignage BA.1 (rouge) et BA.4 (vert). Les plasma des adultes convalescents (barres rouge et verte à droite des deux figures) correspondent aux titres d'anticorps chez des patients hospitalisés et guéris d'une infection documentée par les sous-lignages Omicron BA.1 ou Omicron BA.4/BA.5 lors des 4^e et 5^e vagues en Afrique du Sud.

Figure 2 : Titres d'anticorps neutralisants contre BA.1 et BA.4-5 chez les participants de 56 ans et plus primovaccinés par Comirnaty (monovalent original) et après une dose rappel avec le vaccin VidPrevtyl Beta.



Légende : les barres hachurées représentent les taux d'anticorps neutralisants au jour 15 de l'administration d'une dose de rappel par vaccin VidPrevtyl Beta vis-à-vis des sous-lignage BA.1 (rouge) et BA.4 (vert). Les plasma des adultes convalescents (barres rouge et verte à droite des deux figures) correspondent aux titres d'anticorps chez des patients hospitalisés et guéris d'une infection documentée par les sous-lignages Omicron BA.1 ou Omicron BA.4/BA.5 lors des 4^e et 5^e vagues en Afrique du Sud.

Les données d'immunogénicité disponibles dans l'étude de phase III VAT00002 ont permis d'investiguer deux co-critères de jugement principaux :

- la MGT d'anticorps neutralisants à J15 après administration d'une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta chez des participants primovaccinés par le vaccin Comirnaty (monovalent original) comparativement au groupe comparateur ne recevant pas la dose de rappel mais primovaccinés par le vaccin VidPrevtyl original (D614) à J36 après la deuxième dose de primovaccination. Le ratio des MGT de ces deux groupes était de 1,96 (IC 95 % : 1,54 ; 2,50).
- la moyenne géométrique des ratio individuels des anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan avant et après administration d'une dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta chez des participants primovaccinés avec le vaccin Comirnaty (monovalent original), s'élevait à 35,41 (IC 98,3 % : 26,71 ; 46,95).

Au total, l'étude VAT00002 a donc permis de démontrer chez une population de 18 ans et plus, la supériorité en termes de réponse immunitaire du vaccin VidPrevtyl Beta administré en dose de rappel après primovaccination par Comirnaty (monovalent original) comparativement à i) la réponse induite par une primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614) et ii) avant l'administration de cette dose de rappel. Une analyse exploratoire conduite chez 30 participants a permis de montrer qu'un effet booster (augmentation de la réponse en anticorps neutralisants après l'administration d'une dose de rappel) est également observé contre les différents sous-variants d'Omicron (BA.1, BA.2, BA.4).

2.2.3. Étude VAT00013 – COVIBOOST

2.2.3.1. Design et objectifs de l'étude COVIBOOST

L'étude COVIBOOST est une étude académique randomisée en simple aveugle, multicentrique, coordonnée par le réseau de recherche vaccinale I-REIVAC et promue par l'Assistance publique-hôpitaux de Paris (AP-HP).

Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'immunogénicité et la réactogénicité d'une dose de rappel de trois vaccins : le vaccin Comirnaty (monovalent original) et deux vaccins adjuvantés de la firme Sanofi, VidPrevtyl original (D614) et VidPrevtyl Beta chez les adultes de plus de 18 ans primovaccinés par deux doses du vaccin Comirnaty (monovalent original) 3 à 7 mois avant la dose de rappel.

Pour chacun des trois bras, une stratification sur l'âge (18-64 ans et 65 ans et plus) a été réalisée.

Des analyses *post hoc* ont été réalisées sur deux bras (VidPrevtyl Beta et Comirnaty (monovalent original)) afin de démontrer la supériorité de la réponse immunitaire (anticorps neutralisants) du vaccin VidPrevtyl Beta sur les variants circulants comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) déjà autorisé.

Cette étude a fait l'objet d'une correspondance dans le *New England Journal of Medicine* (4).

2.2.3.2. Description de la population d'étude

Au total, 247 participants ont été inclus et randomisés comme suit : 85 dans le bras VidPrevtyl original (D614), 80 dans le bras VidPrevtyl Beta et 82 dans le bras Comirnaty (monovalent original). L'âge moyen des participants (40,4 (± 13,1)) et l'intervalle entre la primovaccination et le rappel (médiane de 174 jours) étaient équilibrés entre les groupes. Globalement, la proportion d'hommes était plus importante (environ 60 %) mais n'était pas équilibrée entre les bras (le bras Comirnaty (monovalent original) avait une proportion équilibrée d'hommes et de femmes). Parmi les comorbidités associées à un risque de forme sévère de la maladie, les plus fréquentes (≥4,5 %) étaient le tabac, l'obésité et l'hypertension.

Tableau 5 : Effectif des populations incluses dans l'étude COVIBOOST

	Bras Vid-Prevtyl original (D614)	Bras VidPrevtyl Beta	Bras Comirnaty (monovalent original)	Total
Randomisés	85	80	82	247
ITT	84	78	80	242
PP à J15	76	71	76	223
PP à J28	73	65	70	208

2.2.3.3. Analyses *post hoc* complémentaires : immunogénicité d'une dose de rappel VidPrevtyl Beta versus Comirnaty (monovalent Original)

Les données d'immunogénicité d'une dose de rappel VidPrevtyl Beta versus Comirnaty (monovalent Original) de l'étude COVIBOOST ont été rapportées dans une correspondance du *New England Jour-*

nal of Medicine (4). Néanmoins, au cours du processus d'évaluation du vaccin par l'EMA, il a été demandé au laboratoire de re-tester l'ensemble des échantillons avec une méthode validée (*validated Monogram PsVN assay*). Les données d'immunogénicité comparant une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta et Comirnaty (monovalent original) présentées dans ce paragraphe proviennent uniquement de ces analyses supplémentaires.

L'objectif principal de ces analyses *post hoc* était de comparer les titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA.1, 28 jours après administration d'une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta et le vaccin Comirnaty (monovalent original).

Les objectifs secondaires de ces analyses étaient de comparer la proportion de séroconversion contre le variant Omicron BA.1 dans les deux bras VidPrevtyn Beta et Comirnaty (monovalent original) et d'analyser l'immunogénicité (titres des anticorps neutralisants et proportion de séroconversion) contre la souche D614G (souche Wuhan) pour ces deux bras.

Les titres d'anticorps neutralisants, ainsi que les taux de séroconversion ont également été rapportés contre le variant Omicron BA.4/BA.5.

Au total, sur les 208 participants de l'étude originale VAT00013, 162 participants ont pu être inclus dans cette nouvelle analyse :

- 54 participants dans le groupe recevant une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta (soit 88,5 % de l'effectif inclus dans l'étude principale) ;
- 60 participants dans le groupe recevant une dose de rappel par le vaccin Comirnaty (monovalent original) (soit 85,7 % de l'effectif inclus dans l'étude principale) ;
- 48 participants dans le groupe recevant une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn original (D614) (soit 67,6 % de l'effectif inclus dans l'étude principale).

Le ratio des MGT d'anticorps neutralisants contre la souche Omicron BA.1 induits par une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) était de 2,53 (IC à 95 % : 1,80 ; 3,57) démontrant la supériorité de la réponse immune induite par le vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) (Tableau 6).

Le ratio des MGT des anticorps neutralisants contre la souche D614G induits par le vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) était de 1,43 (IC 95 % : 1,06 ; 1,94), ce résultat ne permettait pas d'atteindre le critère de supériorité (critère de supériorité : limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral du GMTR > 1,2) (Tableau 6).

La non-infériorité en termes de séroconversion contre la souche D614G induite par le vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) a été démontrée, la différence de séroconversion était de 3,0 (IC 95 % : -6,9 ; 12,8) (critère de non-infériorité : limite inférieure de l'IC 95 % bilatéral de la différence > -10 %) (Tableau 6).

Une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta induit des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA.4/BA.5 2,5 fois plus élevés que ceux induits par une dose de rappel du vaccin Comirnaty (monovalent original) (ratio des MGT : 2,5 (IC 95 % : 1,7 ; 3,7)).

Les taux de séroconversion pour les sous-variants Omicron BA.4/BA.5 s'élevaient à 98 % (IC 95 % : 89,1 ; 99,9) chez les participants ayant reçu une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyn Beta contre 85,5 % (IC 95 % : 73,3 ; 93,5) des participants ayant reçu le vaccin Comirnaty (monovalent original) (Tableau 6).

Tableau 6 : titres d'anticorps neutralisants contre les variants Omicron BA.1, BA.4/5 et contre la souche originale Wuhan à J28 après le rappel par les vaccins VidPrevtyl Beta et Comirnaty (monovalent original) dans les analyses *post hoc* de l'étude COVIBOOST

	VidPrevtyl Beta	Comirnaty monovalent original
Titre des anticorps neutralisants		
Omicron BA.1	N=54	N=58
MGT (IC 95 %)	1327,5 (1005,0 ; 1753,4)	524,0 (423,3 ; 648,6)
Ratio MGT (IC 95 %)	2,53 (1,80 ; 3,57)	
Omicron BA.4/5	N=54	N=58
MGT (IC 95 %)	925 (698 ; 1227)	370 (283 ; 483)
Ratio MGT (IC 95 %)	2,50 (1,70 ; 3,67)	
Souche Wuhan D614G	N=54	N=60
MGT (IC 95 %)	6458,5 (5103,1 ; 8174,0)	4507,5 (3695,4 ; 5498,1)
Ratio MGT (IC 95 %)	1,43 (1,06 ; 1,94)	
Séroconversion		
Omicron BA.1	N=50	N=51
Séroconversion, % (IC 95 %)	100,0 (92,9 ; 100,0)	96,2 (87,0 ; 99,5)
Différence de séroconversion, % (IC 95 %)	3,8 (-3,9 ; 12,8)	
Omicron BA.4/5	N=48	N=47
Séroconversion, % (IC 95 %)	98,0 (89,1 ; 99,9)	85,5 (73,3 ; 93,5)
Différence de séroconversion, % (IC 95 %)	12,5 (1,4 ; 24,2)	
Souche Wuhan D614G	N=51	N=55
Séroconversion, % (IC 95 %)	96,2 (87,0 ; 99,5)	93,2 (83,5 ; 98,1)
Différence de séroconversion, % (IC 95 %)	3,0 (-6,9 ; 12,8)	

Les données d'immunogénicité disponibles pour le vaccin VidPrevtyl Beta sont issues d'analyses *post hoc* réalisées dans le cadre de l'étude COVIBOOST sur 114 participants. Ces analyses ont montré d'une part, la supériorité en termes d'immunogénicité (ratio des MGT à J28 contre le variant Omicron BA.1 à 2,53 (IC à 95 % : 1,80 ; 3,57)) du vaccin VidPrevtyl Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) administré en dose de rappel chez les adultes de plus de 18 ans primovaccinés par deux doses du vaccin Comirnaty (monovalent original) 3 à 7 mois avant la dose de rappel. D'autre part, la non-infériorité du vaccin VidPrevtyl Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) a été démontrée en termes de séroconversion (96,8 % versus 93,2 %).

Une dose de rappel par le vaccin VidPrevtyl Beta induit des titres d'anticorps neutralisants contre Omicron BA.4/BA.5 2,5 (IC 95 % : 1,7 ; 3,7) fois plus élevés que ceux induits par une dose de rappel du vaccin Comirnaty (monovalent original). Les taux de séroconversion étaient de 98 % versus 85,5 % pour le vaccin VidPrevtyl Beta et Comirnaty (monovalent original) respectivement.

2.2.3.4. Résultats d'immunogénicité globaux de l'étude COVIBOOST

L'objectif principal de l'étude COVIBOOST était d'évaluer l'immunogénicité de trois vaccins en dose de rappel chez des adultes préalablement primovaccinés avec le vaccin Comirnaty (monovalent original) en déterminant la proportion de participants présentant une augmentation supérieure ou égale à 10 fois des titres d'anticorps neutralisants contre les souches Wuhan (D614) et Beta (B.1.351) à J15 après la dose de rappel par rapport à J0. Ces données ont également été rapportées pour les variants Delta et Omicron (BA.1).

À J15, cette proportion était significativement élevée ($p < 0,05$) dans le groupe ayant reçu la dose de rappel du vaccin VidPrevtyl Beta (76,1 %) par rapport aux groupes VidPrevtyl original (D614) (55,3 %) et Comirnaty (monovalent original) (63,2 %) contre la souche Wuhan (D614). Une augmentation significative ($p < 0,0001$) a également été observée sur le variant Beta avec une proportion de participants ayant augmenté par 10 leur taux d'anticorps atteignant 84,5 %, 44,7 % et 51,3 % pour les groupes VidPrevtyl Beta, VidPrevtyl original (D614) et Comirnaty (monovalent original) respectivement (Tableau 7).

Tableau 7 : Proportion des participants avec une augmentation supérieure ou égale à 10 des titres d'anticorps neutralisants entre J15 et J0 selon la souche D614 et les variants Beta, Delta et Omicron

	VidPrevtyl original (D614) (N=76)	VidPrevtyl Beta (N=71)	Comirnaty (monovalent original) (N=76)	p-value
	N % [IC95%]	N % [IC95%]	N % [IC95%]	
Augmentation ≥ 10 des titres d'anticorps neutralisants entre J0 et J15				
Souche Wuhan (D614)	42 55,3% [43,4 ; 66,7]	54 76,1% [64,5 ; 85,4]	48 63,2% [51,3 ; 73,9]	0,030
Souche Beta (B.1.351)	34 44,7% [33,3 ; 56,6%]	60 84,5% [74,0 ; 92,0]	39 51,3% [39,6 ; 63,0]	< 0,0001
Souche Delta (B.1.617.2)	38 50,0% [38,3 ; 61,7]	53 74,7% [62,9 ; 84,2]	42 55,3% [43,4 ; 66,7]	-
Souche Omicron (BA.1)	23 30,3% [20,3 ; 41,9]	39 54,9% [42,7 ; 66,8]	23 30,3% [20,3 ; 41,9]	-

Les titres d'anticorps neutralisants contre la souche D614 et ses variants Beta, Delta et Omicron BA.1 à J0 et J28 dans chacun des 3 groupes sont présentés dans le tableau de l'annexe 2. Sur le variant Omicron BA.1, les ratios des MGT d'anticorps neutralisants à J28 comparativement à J0 étaient de 5,5 (IC 95 % : 4,1 ; 7,4) pour le vaccin VidPrevtyl original (D614), 12,3 (IC 95 % : 9,1 ; 16,5) pour le vaccin VidPrevtyl Beta et 5,8 (IC 95 % : 4,5 ; 7,4) pour le vaccin Comirnaty monovalent original.

Conclusion sur les études d'immunogénicité

Les données d'immunogénicité disponibles dans l'étude de phase III VAT00002 ont permis d'investiguer deux co-critères de jugement principaux :

- la MGT d'anticorps neutralisants à J15 après administration d'une dose de rappel du vaccin VidPrevtyn Beta chez des participants primovaccinés par le vaccin Comirnaty (monovalent original) comparativement au groupe comparateur ne recevant pas la dose de rappel et primovaccinés par le vaccin VidPrevtyn original (D614) à J36 après la première dose de primo-vaccination. Le ratio des MGT de ces deux groupes était de 1,96 (IC 95 % : 1,54 ; 2,50).
- la moyenne géométrique des ratio individuels des anticorps neutralisants dirigés contre la souche Wuhan avant et après administration d'une dose de rappel du vaccin VidPrevtyn Beta chez des participants primovaccinés avec le vaccin Comirnaty (monovalent original). Cette valeur s'élevait à 35,41 (IC 98,3 % : 26,71 ; 46,95).

Au total, l'étude VAT00002 a donc permis de démontrer chez une population de 18 ans et plus, la supériorité en termes de réponse immunitaire du vaccin VidPrevtyn Beta administré en dose de rappel après primovaccination par Comirnaty (monovalent original) comparativement à i) la réponse induite par une primovaccination par le vaccin VidPrevtyn original (D614) et ii) avant l'administration de cette dose de rappel. Une analyse exploratoire conduite chez 30 participants a permis de montrer qu'un effet booster (augmentation de la réponse en anticorps neutralisants après l'administration d'une dose de rappel) est également observé contre les différents sous-variants d'Omicron (BA.1, BA.2, BA.4).

L'étude COVIBOOST rapporte les données d'immunogénicité issues d'analyses *post hoc* sur 114 participants. Ces analyses ont montré :

- la supériorité en termes d'immunogénicité (ratio des MGT à J28 à 2,53 (IC à 95 % : 1,80 ; 3,57) contre le variant Omicron BA.1 et à 2,5 (IC 95 % : 1,7 ; 3,7) contre le variant Omicron BA.4/BA.5) du vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) administré en dose de rappel chez les adultes de plus de 18 ans primovaccinés par deux doses du vaccin Comirnaty (monovalent original) 3 à 7 mois avant la dose de rappel ;
- la non-infériorité du vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) a été démontrée en termes de séroconversion contre BA.1 (96,8 % versus 93,2 %) et contre BA.4/BA.5 (98 % versus 85,5 %)

2.3. Données de tolérance

2.3.1. Données pré-cliniques

Des études non cliniques de toxicité ont été réalisées avec le vaccin monovalent Vidprevtyn original (D614) sur plusieurs modèles animaux (Annexe 3). Ces études n'ont pas révélé de risque particulier sur le développement et la reproduction chez les animaux gravides et leurs descendants. Ces données obtenues sur le vaccin monovalent Vidprevtyn original (D614) ont été utilisées pour justifier le développement du vaccin Vidprevtyn Beta.

2.3.2. Données disponibles sur l'adjuvant AS03

L'adjuvant utilisé dans le vaccin Vidprevtyl Beta est l'*Adjuvant System 03* (AS03), un adjuvant à base de squalène. Il a déjà été utilisé dans les vaccins contre la grippe pandémique Pandemrix (développé pour protéger contre l'infection causée par la souche H1N1) et Arepanrix (aussi développé pour protéger contre l'infection causée par la souche H1N1) produits par GlaxoSmithKline.

Des cas de narcolepsie ont été rapportés en lien avec le vaccin Pandemrix à la suite de la campagne de vaccination contre la grippe H1N1 de 2009-2010. Le signal issu des déclarations de pharmacovigilance a été confirmé par plusieurs études pharmaco-épidémiologiques dont une étude française financée par l'ANSM. Ces études montrent qu'il existe une augmentation du risque de narcolepsie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Par contre, l'utilisation au Canada du vaccin Arepanrix, de même composition que Pandemrix, n'a pas été associée à une augmentation de l'incidence de la narcolepsie¹⁰.

L'ANSM a financé sa propre étude, menée par l'INSERM (l'étude « NarcoFlu-VF ») sur le signal de narcolepsie rapporté lors de la campagne de vaccination entre 2009 et 2010, et avec d'autres études pharmaco-épidémiologiques, elle a confirmé le signal et suggéré qu'il y avait un risque accru de narcolepsie chez les enfants¹¹. L'analyse des données françaises a fait apparaître une association significative entre la vaccination anti-H1N1 et la survenue de narcolepsie, aussi bien chez les sujets jeunes et atteints de narcolepsie, que chez les sujets âgés de 19 ans et plus.

Cet effet indésirable a été ajouté dans le RCP du vaccin¹², car les études épidémiologiques concernant Pandemrix dans plusieurs pays européens ont montré une augmentation du risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez les sujets vaccinés comparés à ceux non vaccinés. Chez les enfants/adolescents (jusqu'à 20 ans), ces études ont montré 1,4 à 8 cas supplémentaires pour 100 000 sujets vaccinés. Les données épidémiologiques disponibles chez les sujets de plus de 20 ans ont montré au moins un cas supplémentaire pour 100 000 sujets vaccinés. Ces données suggèrent que l'augmentation du risque tend à diminuer avec l'âge au moment de la vaccination. Toutefois, si les mécanismes ne sont pas encore totalement compris, un rôle éventuel de l'adjuvant AS03 dans l'association entre Pandemrix et narcolepsie est peu probable. En effet, l'absence de preuves permettant d'associer Arepanrix, un vaccin ayant la même composition que le vaccin Pandemrix, à un risque accru de narcolepsie est en défaveur d'un rôle de l'adjuvant AS03 dans l'augmentation du nombre de cas de narcolepsie dans les pays européens.

En 2015¹³, l'EMA a conclu que les hypothèses mécanistiques sur un rôle potentiel de l'antigène sont plus susceptibles d'expliquer le risque accru de narcolepsie observé avec Pandemrix que celles sur un rôle de l'adjuvant AS03, et que d'autres groupes de recherche ont fourni des éléments mettant en évidence le rôle potentiel de certains composants antigéniques du vaccin, bien que les preuves soient insuffisantes pour tirer des conclusions définitives.

L'adjuvant AS03 utilisé dans le vaccin Vidprevtyl Beta est à base de squalène. Il a déjà été utilisé dans le vaccin contre la grippe pandémique Pandemrix, pour lequel il a été constaté, à partir des données post-commercialisation, une augmentation de risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune (1,4 à 8 cas supplémentaires pour 100 000 sujets vaccinés). À ce jour, les mécanismes de l'association entre Pandemrix et

¹⁰ Weibel D, Sturkenboom M, Black S, de Ridder M, Dodd C, Bonhoeffer J, *et al.* Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines – Multi-country assessment. *Vaccine* 2018;36(41):6202-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.008>

¹¹ <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2013/1045-lien-2-ansm-fr-vaccins-h1n1-et-narcolepsie-19-09-2013/file>

¹² https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/pandemrix-epar-summary-public_fr.pdf

¹³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/pandemrix-h-c-832-ii-0079-epar-assessment-report-variation_en.pdf

narcolepsie ne sont pas encore totalement compris, mais l'hypothèse d'un rôle des antigènes du vaccin (plutôt que de l'adjuvant AS03) est privilégiée par l'EMA.

2.3.3. Données issues de l'étude VAT00002

La tolérance d'une dose de rappel du vaccin Vidprevtyn Beta a été évaluée sur la population *Safety Analysis Set* (SafAS) qui concerne tous les sujets randomisés ayant reçu au moins une injection (N=693). Les données sur la tolérance de tous les participants ont été analysées après chaque dose en fonction du vaccin réellement reçu et après toute dose reçue en fonction du vaccin reçu à la première dose.

L'analyse de la tolérance était basée sur le recueil des réactions et des événements indésirables sollicités durant 7 jours après la vaccination, et des événements indésirables non sollicités durant 21 jours après la vaccination, des effets indésirables non sollicités, ainsi que le recueil des événements indésirables graves, événements indésirables sollicités concernant le suivi médical, et événements indésirables sollicités d'intérêt particulier durant toute la durée de l'étude.

Les événements indésirables sollicités concernant le suivi médical sont définis comme une nouvelle apparition ou une aggravation d'une affection qui incite le participant ou son parent/représentant légal à consulter un médecin ou un service d'urgence.

Effets indésirables locaux sollicités

Dans les 7 jours suivant l'injection de la dose de rappel du vaccin Vidprevtyn Beta, 77,1 % des sujets (534/693) ont rapporté au moins une réaction au site d'injection, dont 3,3 % étaient d'une intensité de grade 3 (Tableau 8).

Plus spécifiquement, le pourcentage de sujets rapportant au moins une réaction au site d'injection sollicitée était :

- 80,1 % [76,2 ; 83,6] dans le groupe des primovaccinés avec un vaccin à ARNm,
- 76,8 % [68,9 ; 83,6] dans le groupe des primovaccinés avec un vaccin à adénovirus,
- 59,0 % [47,3 ; 70,0] dans le groupe des primovaccinés avec VidPrevtyin original (D614).

Les réactions indésirables sollicitées les plus fréquemment rapportées étaient une douleur (76,2 %), une tuméfaction (7,9 %) et un érythème (5,9 %).

Les sujets du groupe des primovaccinés avec Vidprevtyn original (D614) ont rapporté moins de réactions au site d'injection sollicitées telles que douleur, tuméfaction et érythème (respectivement 59,0 %, 3,8 % et 2,6 %) comparé au groupe des primovaccinés avec un vaccin à ARNm (respectivement 79,2 %, 9,2 % et 6,3 %) et au groupe des primovaccinés avec un vaccin à adénovirus (respectivement 75,4 %, 5,8 % et 6,5 %).

Dans l'ensemble des groupes de rappel, les sujets âgés de 18 à 55 ans ont présenté plus de réactions au site d'injection sollicitées (83,1 %) que ceux âgés de 56 ans et plus (63,2 %).

Les réactions sont apparues majoritairement dans les 3 jours suivant l'injection et se sont résolues spontanément 1 à 3 jours après.

Effets indésirables systémiques sollicités

Les effets indésirables systémiques sollicités les plus fréquemment rapportés dans les 7 jours suivant l'injection de la dose de rappel du vaccin Vidprevtyn Beta étaient des céphalées (41,0 %, dont 3,0 % d'intensité de Grade 3), des myalgies (37,8 %, dont 2,2 % d'intensité de Grade 3) et des malaises (33,0 %, dont 3,3 % d'intensité de Grade 3) (Tableau 9). La majorité des effets indésirables systémiques sollicités se sont résorbés en 1 à 3 jours.

Les participants âgés de 18 à 55 ans ont été plus nombreux à ressentir des effets indésirables systémiques sollicités que ceux âgés de plus de 56 ans (66,1 % contre 45,9 %).

Événements indésirables non sollicités

Aucun effet indésirable immédiat non sollicité n'a été signalé dans les 7 jours suivant l'injection de la dose de rappel du vaccin Vidprevtyn Beta.

Dans les 21 jours suivant l'injection de la dose de rappel, des événements indésirables non sollicités ont été rapportés chez 23,1 % des sujets, dont 2,4 % d'une intensité de grade 3. Les sujets âgés de 18 à 55 ans ont présenté plus d'événements indésirables non sollicités (27,2 %) que ceux âgés de 56 ans et plus (13,6 %), y compris des événements indésirables non sollicités de grade 3. Les événements indésirables non sollicités les plus fréquemment signalés étaient la toux (4,4 %), la fatigue (4,1 %), la rhinorrhée (3,7 %) et les céphalées (3,4 %).

La majorité des événements indésirables non sollicités sont survenus dans les 3 jours après l'injection, se sont résolus dans les 7 jours et étaient principalement d'intensité de grade 1 ou de grade 2.

Événements indésirables graves

Pendant la période de l'étude, 16 participants ayant reçu Vidprevtyn Beta ont signalé des événements indésirables graves, mais aucun n'a été considéré par l'investigateur principal de l'étude comme étant lié au vaccin Vidprevtyn Beta : appendicite, confusion post-infection Covid-19, fractures osseuses, infection du kyste sacro-coccygien, arthrose, pancréatite, obstruction de l'intestin grêle, accident vasculaire cérébral, cancer du sein, présomption d'acidocétose diabétique, fibrillation auriculaire rapide asymptomatique, convulsions, aggravation de l'hypertension, troubles électrolytiques.

Aucun décès n'a été signalé chez les participants ayant reçu le vaccin Vidprevtyn Beta dans l'étude VAT00002.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Au cours de la période d'étude, un participant précédemment vacciné avec Vidprevtyn Beta a présenté une névralgie du trijumeau qui a été évaluée comme n'étant pas liée au vaccin Vidprevtyn Beta. À la date de ce point, cet événement indésirable a été signalé comme étant résolu.

Tableau 8. Fréquence des effets locaux indésirables sollicités dans les 7 jours suivant une seule dose de rappel (VAT00002).

Effets indésirables locaux sollicités	Intensité maximale	Primo-vaccination							
		ARNm		Adénovirus		VidPrevtyl original (D614)		Tous	
		N = 477	% [IC 95 %]	N = 478	% [IC 95 %]	N = 138	% [IC 95 %]	N = 693	% [IC 95 %]
Tous	Tous grades	382	80,1 [76,2 ; 83,6]	106	76,8 [68,9 ; 83,6]	46	59,0 [47,3 ; 70,0]	534	77,1 [73,7 ; 80,1]
	Grade 3	15	3,1 [1,8 ; 5,1]	4	2,9 [0,8 ; 7,3]	4	5,1 [1,4 ; 12,6]	23	3,3 [2,1 ; 4,9]
Douleur	Tous grades	378	79,2 [75,3 ; 82,8]	104	75,4 [67,3 ; 82,3]	46	59,0 [47,3 ; 70,0]	528	76,2 [72,8 ; 79,3]
	Grade 3	14	2,9 [1,6 ; 4,9]	4	2,9 [0,8 ; 7,3]	2	2,6 [0,3 ; 9,0]	20	2,9 [1,8 ; 4,4]
Érythème	Tous grades	30	6,3 [4,3 ; 8,9]	9	6,5 [3,0 ; 12,0]	2	2,6 [0,3 ; 9,0]	41	5,9 [4,3 ; 7,9]
	Grade 3	1	0,2 [0,0 ; 1,2]	0	0,0 [0,0 ; 2,6]	1	1,3 [0,0 ; 6,9]	2	0,3 [0,0 ; 1,0]
Tuméfaction	Tous grades	44	9,2 [6,8 ; 12,2]	8	5,8 [2,5 ; 11,1]	3	3,8 [0,8 ; 10,8]	55	7,9 [6,0 ; 10,2]
	Grade 3	0	0,0 [0,0 ; 0,8]	0	0,0 [0,0 ; 2,6]	1	1,3 [0,0 ; 6,9]	1	0,1 [0,0 ; 0,8]

Tableau 9. Fréquence des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant une dose unique de rappel (VAT00002).

Effets indésirables systémiques sollicités	Intensité maximale	Primo-vaccination							
		ARNm		Adénovirus		VidPrevtyl original (D614)		Tous	
		N = 477	% [IC 95 %]	N = 478	% [IC 95 %]	N = 138	% [IC 95 %]	N = 693	% [IC 95 %]
Tous	Tous grades	305	63,9 [59,5 ; 58,3]	75	54,3 [45,7 ; 62,8]	36	46,2 [4,8 ; 57,8]	416	60,0 [56,3 ; 63,7]
	Grade 3	37	7,8 [5,5 ; 10,5]	7	5,1 [2,1 ; 10,2]	4	5,1 [1,4 ; 12,6]	48	6,9 [5,2 ; 9,1]
Fièvre	Tous grades	16*	3,4 [1,9 ; 5,4]	3¥	2,2 [0,5 ; 6,4]	3§	4,0 [0,8 ; 11,2]	22‡	3,2 [2,0 ; 4,9]
	Grade 3	2*	0,4 [0,1 ; 1,5]	0¥	0,0 [0,0 ; 2,7]	0§	0,0 [0,0 ; 4,8]	2‡	0,3 [0,0 ; 1,1]
Myalgie	Tous grades	190	39,8 [35,4 ; 44,4]	45	32,6 [24,9 ; 41,1]	27	34,6 [24,2 ; 46,2]	262	37,8 [34,2 ; 41,5]
	Grade 3	9	1,9 [0,9 ; 3,6]	2	1,4 [0,2 ; 5,1]	4	5,1 [1,4 ; 12,6]	15	2,2 [1,2 ; 3,5]
Malaise	Tous grades	161	33,8 [29,5 ; 38,2]	43	31,2 [23,6 ; 39,6]	25	32,1 [21,9 ; 43,6]	229	33,0 [29,5 ; 36,7]
	Grade 3	14	2,9 [1,6 ; 4,9]	6	4,3 [1,6 ; 9,2]	3	3,8 [0,8 ; 10,8]	23	3,3 [2,1 ; 4,9]
Céphalées	Tous grades	211	44,2 [39,7 ; 48,8]	56	40,6 [32,3 ; 49,3]	20	25,6 [16,4 ; 36,8]	287	41,4 [37,7 ; 45,2]
	Grade 3	20	4,2 [2,6 ; 6,4]	0	0,0 [0,0 ; 2,6]	1	1,3 [0,0 ; 6,9]	21	3,0 [1,9 ; 4,6]
Frissons	Tous grades	96	20,1 [16,6 ; 24,0]	27	19,6 [13,3 ; 27,2]	15	19,2 [11,2 ; 29,7]	138	19,9 [17,0 ; 23,1]
	Grade 3	10	2,1 [1,0 ; 3,8]	2	1,4 [0,2 ; 5,1]	2	2,6 [0,6 ; 9,0]	14	2,0 [1,1 ; 3,4]
Arthralgie	Tous grades	146	30,6 [26,5 ; 35,0]	35	25,4 [18,3 ; 33,5]	18	23,1 [14,3 ; 34,0]	199	28,7 [25,4 ; 32,2]
	Grade 3	10	2,1 [1,0 ; 3,8]	0	0,0 [0,0 ; 2,6]	3	3,8 [0,8 ; 10,8]	13	1,9 [1,0 ; 3,2]

* N = 472 ; ¥ N = 134 ; § N = 75 ; ‡ N = 681

2.3.3.1. Etude VAT00013 – COVIBOOST

L'évaluation de la tolérance dans le cadre de l'étude COVIBOOST (VAT00013) est fondée sur des données recueillies jusqu'à 28 jours après l'administration d'une dose de rappel unique de 5 µg du vaccin Vidprevtyn Beta sur les 80 participants inclus dans l'étude.

Effets indésirables locaux sollicités

Parmi les 80 participants de l'étude COVIBOOST (VAT00013), 88,8 % ont présenté des effets indésirables locaux sollicités dans les 7 jours suivant une dose unique de rappel.

Dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de 5 µg du vaccin Vidprevtyn Beta, 80,0 % des participants ont présenté au moins un effet indésirable local de type réaction au point d'injection. Parmi ces événements indésirables, la douleur était le plus fréquemment rapporté (77,5 %) et 3 effets indésirables de grade 3 ont été signalés.

Tableau 10. Fréquence des effets locaux indésirables sollicités dans les 7 jours suivant une seule dose de rappel (VAT00013).

Effets indésirables locaux sollicités	Intensité maximale	N=80 n (%)
Douleur	Tous	62 (77,5 %)
	Grade 3	2 (2,5 %)
Rougeur	Tous	9 (11,3 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Œdème ou gonflement	Tous	13 (16,2 %)
	Grade 3	1 (1,3 %)
Démangeaisons	Tous	5 (6,2 %)
	Modéré	0 (0,0 %)

Effets indésirables systémiques sollicités

Dans les 7 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de 5 µg du vaccin Vidprevtyn Beta, 62,5 % des participants ont présenté au moins un événement indésirable systémique. Parmi ces événements indésirables, l'asthénie ou malaise (40,0 %) et les céphalées (33,7 %) étaient les plus fréquemment rapportés et 8 événements indésirables de grade 3 ont été signalés.

Tableau 11. Fréquence des effets indésirables systémiques sollicités dans les 7 jours suivant une dose unique de rappel (VAT00013).

Effets indésirables systémiques sollicités	Intensité maximale	N=80 n (%)
Asthénie ou malaise	Tous	32 (40,0 %)
	Grade 3	2 (2,5 %)
Arthralgie	Tous	4 (5,0 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Céphalées	Tous	27 (33,7 %)

Effets indésirables systémiques sollicités	Intensité maximale	N=80 n (%)
	Grade 3	4 (5,0 %)
Fièvre	Tous	0 (0,0 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Frissons	Tous	10 (12,5 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Lymphadénopathie	Tous	3 (3,7 %)
	Grade 3	1 (1,3 %)
Myalgie	Tous	19 (23,7 %)
	Grade 3	1 (1,3 %)
Nausées	Tous	4 (5,0 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Vomissements	Tous	0 (0,0 %)
	Grade 3	0 (0,0 %)
Diarrhée	Tous	5 (6,2 %)
	Légère	4 (5,0 %)
	Modérée	1 (1,3 %)
	Sévère	0 (0,0 %)
Douleur aux extrémités	Tous	3 (3,7 %)
	Légère	2 (2,5 %)
	Sévère	1 (1,3 %)
Insomnie	Tous	6 (7,5 %)
	Légère	5 (6,3 %)
	Modérée	0 (0,0 %)
	Sévère	1 (1,3 %)

Événements indésirables non sollicités

Dans les 28 jours suivant l'administration d'une dose de rappel de 5 µg du vaccin Vidprevtyn Beta, 36,3 % des participants ont présenté au moins un événement indésirable non sollicité. Parmi les 40 événements indésirables signalés, les troubles gastro-intestinaux (20,0 %), les troubles ORL (17,5 %) et les infections (15,0 %) étaient les plus fréquemment rapportés. Aucun événement indésirable de grade 3 n'a été signalé.

Événements indésirables graves

Un participant ayant reçu une dose de rappel de Vidprevtyn Beta a signalé 1 événement indésirable grave (poussée sévère de polyarthrite), qui a été évalué par l'investigateur comme étant lié au vaccin. Des poussées similaires avaient été observées chez le même participant après chaque dose du vaccin Comirnaty administré en primovaccination.

2.3.4. Données de tolérance disponibles sur les autres formulations

Événements indésirables graves

Au cours de l'étude VAT00002, un total de 10 participants (1,6 %) ayant reçu le vaccin bivalent CoV2 preS dTM-AS03 (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) ont signalé des événements indésirables graves. Parmi eux, un seul a été considéré comme pouvant être lié au vaccin par l'investigateur principal. Il s'agit d'un participant qui avait reçu le vaccin Spikevax en primovaccination et qui a présenté une maladie sérique 11 jours après l'injection du vaccin bivalent CoV2 preS dTM-AS03 (5 µg D614 + 5 µg B.1.351). Pour ce patient, les symptômes ont régressé 9 jours après leur survenue.

Au cours de l'étude VAT00008, 56 participants (2,3 %) qui ont reçu le vaccin bivalent et 26 (0,4 %) qui ont reçu le placebo ont signalé un total de 85 événements indésirables graves, dont aucun n'a été considéré comme étant lié au vaccin. Aucun événement indésirable grave de type choc anaphylactique, narcolepsie, myocardite, péricardite ou thrombose avec syndrome de thrombocytopénie n'a été rapporté.

Aucun décès n'a été signalé chez les participants ayant reçu le vaccin bivalent Vidprevtyn original/Beta (D614 + B.1.351) dans l'étude VAT00002, ni dans l'étude VAT00008.

Événements indésirables d'intérêt particulier

Pendant la période d'étude, un participant du groupe vacciné avec le vaccin bivalent Vidprevtyn original/Beta et un participant du groupe placebo ont rapporté un total de trois événements indésirables d'intérêt particulier. Un participant a rapporté deux de ces événements indésirables (convulsion alcoolique et convulsion), et le second participant a rapporté une convulsion alcoolique. Aucun des événements indésirables n'a été évalué comme étant lié au vaccin de l'étude.

L'adjuvant AS03 a déjà été utilisé dans le vaccin contre la grippe pandémique Pandemrix, pour lequel il a été constaté, à partir des données post-commercialisation, une augmentation de risque de narcolepsie avec ou sans cataplexie chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. À ce jour, les mécanismes de l'association entre Pandemrix et narcolepsie ne sont pas encore totalement compris, mais l'hypothèse d'un rôle des antigènes du vaccin (plutôt que de l'adjuvant AS03) est privilégiée par l'EMA.

Vidprevtyn Beta était bien toléré chez les adultes, quel que soit le vaccin utilisé dans le schéma de primovaccination. Aucun problème de sécurité n'a été identifié dans les études VAT00002 (N=693) et VAT00013 (N=80). Les effets systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la douleur, les céphalées, la myalgie et le malaise ; et la douleur au site d'injection était l'effet local le plus fréquemment rapporté. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2, avec un petit nombre de réactions de grade 3, le plus souvent des céphalées (4,2 %) et des malaises (2,9 %), également signalées.

Parmi les effets indésirables graves signalés, une maladie sérique a été jugée par l'investigateur comme étant reliée au vaccin Vidprevtyn bivalent original/Beta. Ce cas est survenu 11 jours après une injection, et les symptômes ont régressé 9 jours après leur survenue. Aucun des autres événements indésirables graves n'ont été jugés comme étant liés au vaccin Vidprevtyn Beta ni VidPrevTyn bivalent original/Beta.

Aucun cas de choc anaphylactique, de narcolepsie, de myocardite, de péricardite ou de thrombose avec syndrome thrombocytopénique n'a été signalé. Toutefois, les essais cliniques n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter des événements rares.

2.4. Autres informations disponibles

2.4.1. Etudes en cours et à venir

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
Étude VAT00013 (étude en cours)	Étude académique évaluant l'immunogénicité d'une dose de rappel des vaccins CoV2 preS dTM-AS03 Wuhan (D614), CoV2 preS dTM-AS03 Beta (B.1.351) et COMIRNATY chez des adultes primovaccinés avec COMIRNATY
Étude VAT00002 (étude en cours)	Étude de phase 3 évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel avec le vaccin CoV2 preS dTM-AS03 chez des sujets adultes âgés de 18 et plus
Étude VAT00008 (étude en cours)	Étude de phase 3 évaluant l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité du vaccin CoV2 preS dTM-AS03 en primo-vaccination chez des adultes âgés de 18 ans et plus non précédemment vaccinés
Étude VAT00003	Étude de phase 2/3 ciblant la population pédiatrique
Etude VAT00006	Etude de phase 3 évaluant l'immunogénicité et la tolérance du vaccin CoV2 preS dTM-AS03 chez les femmes enceintes âgées de 18 à 39 ans
Etude VAT00007	Etude observationnelle sur base de données : évaluer l'incidence des EI d'intérêt particulier pré-spécifiés après l'administration d'une dose de rappel du vaccin CoV2 preS dTM-AS03
Etude VAT00009	Etude de phase 2/3 ciblant des patients immunodéprimés de moins de 18 ans
Etude VAT00012	Registre international d'exposition aux vaccins Covid-19 au cours de la grossesse
Etude VBA00003	Suivi de l'efficacité en vie réelle via la plateforme COVIDRIVE

2.4.2. Données d'efficacité

L'efficacité d'une primovaccination par deux doses du vaccin bivalent VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) espacées de 21 jours a été évaluée dans l'**étude VAT00008 (Phase III), étape 2**, une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle modifié, parallèle, multicentrique de phase III conduite aux Etats-Unis, Honduras, Japon, Colombie, Kenya, Inde, Ghana et Népal chez 10 861 participants âgés de 18 ans et plus. Au total, 13 002 participants ont été randomisés dans cette étude.

L'efficacité était définie par la prévention de cas symptomatiques de Covid-19 détectés virologiquement au moins 14 jours après la deuxième dose de primovaccination quelles que soient les infections à SARS-CoV-2 antérieures.

L'efficacité du vaccin VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) contre la survenue de cas symptomatiques de Covid-19 était de 64,7 % (IC 95 % : 46,6 ; 77,2) (Tableau 12).

Tableau 12 : Efficacité du vaccin VidPrevetyn (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) dans l'étude VAT00008

Tous les participants ≥18 ans	Groupe vaccin VidPrevetyn (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) (N= 5 736)		Groupe placebo (N= 5 680)		Efficacité vac- cinale
	Cas, n	Taux d'incidence (IC 95%)	Cas, n	Taux d'incidence (IC 95%)	
Covid-19 symptoma- tique	32	52,953 (36,22 ; 74,75)	89	150,120 (120,56 ; 184,74)	64,7 (46,6 ; 77,2)

2.5. Données manquantes et limites des données

Concernant l'efficacité clinique du vaccin :

- Absence de données d'efficacité clinique du vaccin (que ce soit sur les formes asymptomatiques/symptomatiques, sur les formes graves, sur les hospitalisations, sur les décès ou sur la transmission).

Concernant l'immunogénicité :

- Absence de données comparatives avec les vaccins actuellement recommandés préférentiellement dans la campagne de rappel vaccinal (vaccins à ARNm bivalents) ;
- Absence de données chez des personnes non primo-vaccinées mais infectées (1 ou plusieurs épisodes) par le SARS-CoV-2
- Données limitées contre le variant actuellement circulant, en particulier les sous-lignages BA.5 du variant Omicron (n=20 dans l'étude VAT0002 et n=48 dans l'étude COVIBOOST) ;
- Données très limitées et non comparatives concernant le rappel après une primovaccination par vaccin à adénovirus (n=125 dont 21 pour le vaccin JCovden) ;
- Absence de données d'immunogénicité à plus long terme (temps de suivi = 28 jours) ;
- Absence de données d'immunogénicité disponibles pour les populations particulières, notamment celles présentant des comorbidités, les immunodéprimées ou les femmes enceintes ;
- Absence de données d'immunogénicité chez les échecs vaccinaux ;

Concernant la tolérance :

- Absence de données de tolérance à plus large échelle ;
- Absence de données de tolérance dans des populations particulières (immunodéprimées, femmes enceintes, etc.) ;
- Absence de données de tolérance à long terme ;
- Absence de données comparatives de tolérance pour les doses de rappel avec d'autres vaccins Covid-19 autorisés.

Conclusion

Dans le contexte épidémique lié au virus SARS-CoV-2, la DGS a saisi la HAS le 11 juillet 2022 pour qu'elle évalue les futurs vaccins contre la Covid-19, sous réserve de la délivrance des AMM. Le vaccin VidPrevtyl Beta, développé par la firme Sanofi Pasteur, a obtenu une AMM en Europe (procédure centralisée), le 10 novembre 2022.

L'objectif de cette recommandation vaccinale est de préciser la place du vaccin VidPrevtyl Beta dans la stratégie vaccinale de rappel actuelle contre la Covid-19.

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

- L'autorisation de mise sur le marché délivrée par la Commission Européenne le 10 novembre 2022¹⁴ : « Le vaccin VidPrevtyl Beta peut être utilisé une fois en rappel chez les adultes ayant précédemment reçu un vaccin à ARNm ou à vecteur adénoviral contre la Covid-19 ».
- La stratégie vaccinale de rappel actuelle arrêtée par le ministre chargé de la santé recommandant que le rappel vaccinal se fasse préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent (Comirnaty ou Spikevax), quel que soit le ou les vaccin(s) utilisé(s) précédemment¹⁵.
- Le contexte épidémiologique actuel, caractérisé par une prédominance du sous-lignage BA.5 d'Omicron sur le territoire national¹⁶ ;
- La proportion de personnes ayant reçu une dose de rappel : au 21 novembre, 82,7 % des 65 ans et plus avaient reçu au moins une dose de rappel. Par ailleurs, depuis leur mise à disposition, 8,6 % des 60-79 ans et 9,7 % des 80 ans et plus avaient reçu un rappel adapté au variant Omicron ;
- Les caractéristiques de ce vaccin, qui est constitué de la protéine Spike (S) recombinante du variant Beta du SARS-CoV-2 (souche B.1.351), dont les domaines transmembranaire et intracellulaire ont été supprimés. Ce vaccin contient également l'adjuvant AS03, développé par GlaxoSmithKline (GSK), qui est composé de squalène (10,69 milligrammes), de DL- α -tocophérol (11,86 milligrammes) et de polysorbate 80 (4,86 milligrammes) déjà utilisés dans les vaccins contre la grippe pandémique (H1N1).
- La stratégie de développement du vaccin VidPrevtyl Beta qui repose sur 2 essais cliniques : une étude multicentrique, randomisée, en simple aveugle, en groupes parallèles à 3 bras chez 208 participants (dont 54 dans le bras VidPrevtyl Beta) évaluant une dose de rappel du vaccin recombinant VidPrevtyl (Beta ou original (D614)) par rapport à une dose de rappel du vaccin à ARNm Comirnaty (monovalent original) et une étude de phase 3, multicentrique, en groupes parallèles incluant 279 participants ayant reçu le vaccin VidPrevtyl Beta en dose de rappel comparativement à des participants ayant reçu une primovaccination par le vaccin VidPrevtyl original (D614) à 10 μ g et n'ayant pas reçu de dose de rappel.
- **L'absence de données d'efficacité clinique et de comparaison directe aux vaccins actuellement recommandés dans la campagne de rappel actuelle (vaccins à ARNm bivalents).**

¹⁴ European Medicines Agency. VidPrevtyl Beta solution and emulsion for emulsion for injection. COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2022. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidvidprevtyl-beta-epar-product-information_en.pdf

¹⁵ La stratégie vaccinale et la liste des publics prioritaires : <https://solidarites-sante.gouv.fr/grands-dossiers/vaccin-covid-19/publics-prioritaires-vaccin-covid-19>

¹⁶ Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022. <https://www.sante-publiquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>

- Les données d'immunogénicité de l'étude VAT00002 ayant permis de démontrer chez une population de 18 ans et plus que l'administration d'une dose de rappel après primovaccination par Comirnaty (monovalent original) confère un effet booster (augmentation de la réponse en anticorps neutralisants après l'administration d'une dose de rappel) contre la souche Wuhan et les différents sous-variants d'Omicron (BA.1, BA.2, BA.4).
- **Les données de l'étude COVIBOOST ayant montré, sur un faible effectif de participants (n=54), la supériorité en termes d'immunogénicité contre le variant Omicron BA.4/BA.5 du vaccin VidPrevtyn Beta comparativement au vaccin Comirnaty (monovalent original) administré en dose de rappel chez les adultes de plus de 18 ans primovaccinés par deux doses du vaccin Comirnaty (monovalent original) 3 à 7 mois avant la dose de rappel (ratio des MGT à J28 à 2,5 (IC 95 % : 1,7 ; 3,7).**
- Les données d'efficacité en primovaccination de deux doses du vaccin VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) espacées de 21 jours issues de l'étude VAT00008 (Phase III). Dans un contexte épidémiologique caractérisé par la circulation du variant Delta, l'efficacité *versus* placebo du vaccin VidPrevtyn bivalent original/Beta (5 µg D614 + 5 µg B.1.351) contre la survenue de cas symptomatiques de Covid-19 a été estimée à 64,7 % (IC 95 % : 46,6 ; 77,2).
- Les données de tolérance du vaccin, notamment :
 - Le vaccin était bien toléré chez les adultes, quel que soit le vaccin utilisé dans le schéma de primovaccination. Aucun problème de sécurité n'a été identifié dans les études VAT00002 (N=693) et VAT00013 (N=80).
 - Les effets systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la douleur, les céphalées, la myalgie et le malaise ; et la douleur au site d'injection était l'effet local le plus fréquemment rapporté. La plupart des effets indésirables étaient de grade 1 ou 2, avec un petit nombre de réactions de grade 3, le plus souvent des céphalées (4,2 %) et des malaises (2,9 %), également signalées.
 - Parmi les effets indésirables graves signalés, une maladie sérique a été jugée par l'investigateur comme étant reliée au vaccin Vidprevtyn bivalent original/Beta. Ce cas est survenu 11 jours après une injection, et les symptômes ont régressé 9 jours après leur apparition. Aucun des autres événements indésirables graves n'ont été jugés comme étant liés au vaccins Vidprevtyn Beta ou VidPrevtyn bivalent original/Beta.
 - Les essais cliniques n'avaient pas la puissance suffisante pour détecter des événements rares.

Place du vaccin VidPrevtyn Beta dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19

La HAS considère que la mise à disposition d'un nouveau vaccin contre la Covid-19 pourrait offrir une alternative supplémentaire aux vaccins déjà disponibles.

Toutefois, les résultats d'immunogénicité et de tolérance ont été obtenus sur un nombre limité de personnes et après un temps de suivi limité. Ces données nécessitent d'être confirmées sur des effectifs plus importants et avec un recul plus important. En outre, en l'absence de seuil de protection établi à ce jour pour la Covid-19, les titres d'anticorps neutralisants ne peuvent pas être directement extrapolés à la protection conférée par la vaccination.

La HAS estime que les données disponibles permettent d'envisager **l'utilisation en rappel du vaccin VidPrevtyn Beta chez des sujets de plus de 18 ans primovaccinés** avec un vaccin à ARNm ou à

vecteur adénoviral contre la Covid-19 **en alternative aux vaccins à ARNm bivalents** pour les personnes réticentes à ce type de vaccins et celles qui ne peuvent en bénéficier (contre-indications).

La HAS rappelle que, conformément à la stratégie vaccinale de rappel actuelle, **une dose de rappel additionnelle doit être réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent** (Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.1, Comirnaty bivalent Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5), quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

L'intégration du vaccin VidPrevtyn Beta dans la stratégie vaccinale de rappel actuelle au même niveau que les vaccins à ARNm bivalents, pourrait être envisagée à la suite de l'obtention d'éléments permettant de démontrer une efficacité similaire vis-à-vis du variant Omicron actuellement en circulation et en comparaison aux vaccins actuellement recommandés de façon préférentielle.

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

La HAS insiste, par ailleurs, sur l'importance des gestes barrières, y compris après la vaccination.

Table des annexes

Annexe 1.	Résumé des principales études non cliniques du vaccin VidPrevtyl	41
Annexe 2.	Etude COVIBOOST - Titres d'anticorps neutralisants en fonction des variants	42
Annexe 3.	Tolérance - Données pré-cliniques	43

Annexe 1. Résumé des principales études non cliniques du vaccin VidPrevtyn

Study ID	Species	CoV2 preS dTM	Effective dose (µg)		Results		
			Prime	Boost	Immunogenicity	Efficacy	Toxicity
CoV2-04_NHP	Rhesus macaques	D614		4 12	High NAb responses Strong boost effect No antigen dose-effect Mixed Th1/Th2 profile Tfh responses	Yes Trend for an antigen dose-effect	No
CoV2-06_NHP	Cynomolgus macaques	D614 B.1.351 D614 + B.1.351		monovalent: 2.5, 5 and 10 Bivalent: 2.5+2.5, 5+5 and 10+10	High NAb titers against vaccine strain High cross-NAb titers against the VOC robust and stable against Omicron with bivalent D614+B.1.351 AS03-adjutant effect Memory B cells NAb longevity	ND	No
CoV2-07_NHP & CoV2-08_NHP	mRNA-primed Cynomolgus macaques & subunit-primed rhesus macaques	D614 B.1.351 D614 + B.1.351		Monovalent: 5 (one injection) Bivalent: 2.5+2.5 and 5+5 (one injection)	Strong increase on parental D614 virus Induction of robust cross-neutralization against VOC (incl. Omicron) and SARS CoV-1 Memory B cells NAb longevity	ND	No
CoV2-03_Hm	Golden Syrian Hamsters	D614 B.1.351 D614 + B.1.351		monovalent: 1 bivalent: 1+1	Balanced Nab titers against B.1.1.7, B.1.617.2, B.1.351 VoCs	Yes against D614G, B.1.1.7 and B.1.351 variants	No
5003471	NZW Rabbit	D614		3.9	High Ab responses	ND	No
5003591	NZW Rabbit	D614		2.4	High Ab responses	ND	No
20270036	NZW Rabbit	D614		10 & 15	High Ab responses	ND	No

Source : CoV2 preS dTM-AS03_2_4 Non Clinical Overview, Sanofi Pasteur

Annexe 2. Etude COVIBOOST - Titres d'anticorps neutralisants en fonction des variants

	VidPrevtyl original (D614) n=76	VidPrevtyl Beta n=71	Comirnaty monovalent (original) n=76
Souche original (D614)			
GMT (IC 95%) à J28	990,5 (788,6 ; 1244,1)	1454,7 (1092,6 ; 1936,9)	787,9 (645,3 ; 962,1)
Ratio GMT J28/J0	11,5 (8,5 ; 15,5)	18,2 (13,3 ; 24,9)	8,3 (6,4 ; 10,9)
Souche Beta (B.1.351)			
GMT (IC 95%) à J28	311,0 (241,4 ; 400,7)	853,5 (652,9 ; 1115,8)	284,1 (226,9 ; 355,9)
Ratio GMT J28/J0	8,2 (5,9 ; 11,2)	27,0 (20,0 ; 36,3)	7,4 (5,8 ; 9,5)
Souche Delta (B.1.617.2)			
GMT (IC 95%) à J28	429,5 (335,1 ; 550,6)	743,0 (586,8 ; 941,0)	360,4 (292,5 ; 444,0)
Ratio GMT J28/J0	9,5 (7,1 ; 12,7)	20,0 (15, 2 ; 26,4)	8,7 (6,9 ; 10,8)
Souche Omicron BA.1			
GMT (IC 95%) à J28	121,5 (94,4 ; 156,4)	211,1 (164,4 ; 271,1)	109,8 (89,4 ; 135,0)
Ratio GMT J28/J0	5,5 (4,1 ; 7,4)	12,3 (9,1 ; 16,5)	5,8 (4,5 ; 7,4)

Annexe 3. Tolérance - Données pré-cliniques

La toxicité de l'administration de doses répétées a été étudiée sur des lapins, recevant jusqu'à trois fois la dose cible une fois toutes les deux semaines. Dans l'ensemble, une dose unique ou trois doses administrées par voie intramusculaire de Vidprevtyn, seul ou avec l'adjuvant AS03, ont été bien tolérées chez les lapins. L'administration du vaccin avec l'adjuvant AS03 a entraîné des modifications des résultats d'hématologie et de coagulation indiquant une réponse transitoire de phase aiguë ou une inflammation. Les animaux injectés à trois reprises ont également présenté une cellularité lymphoïde accrue dans la rate et les ganglions lymphatiques. Après une période de récupération de deux semaines, l'inflammation était toujours présente mais était plutôt de nature chronique, comme attendu. Toutes les observations ont été considérées comme conformes à celles habituellement observées après l'injection d'un vaccin avec un adjuvant.

Une étude de tératogénicité a été menée chez des rats femelles. Deux doses ont été administrées avant l'accouplement (J24 et J10) et trois doses pendant la gestation (J6, J12 et J27). Les anticorps anti-SARS-CoV-2 étaient présents chez la mère avant l'accouplement et jusqu'à la fin de l'étude correspondant au jour 35 de l'allaitement. Ces anticorps étaient aussi présents chez le fœtus et la progéniture. Le vaccin Vidprevtyn n'a pas eu d'effet sur la fertilité des femelles rats, la grossesse, l'embryon ou la progéniture, et le développement post natal.

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2022.

https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367885/fr/strategie-vaccinale-de-rappel-contre-la-covid-19

2. European Medicines Agency. VidPrevtyn Beta solution and emulsion for emulsion for injection. COVID-19 vaccine (recombinant, adjuvanted). Summary of product characteristics. Amsterdam: EMA; 2022.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidvidprevtyn-beta-epar-product-information_en.pdf

3. Santé publique France. COVID-19. Point épidémiologique du 24 novembre 2022. Saint-Maurice: SPF; 2022.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/bulletin-national/covid-19-point-epidemiologique-du-24-novembre-2022>

4. Launay O, Cachanado M, Luong Nguyen LB, Ninove L, Lachâtre M, Ben Ghezala I, *et al.* Immunogenicity and safety of beta-adjuvanted recombinant booster vaccine [letter]. *N Engl J Med* 2022;387(4):374-6.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2206711>

Abréviations et acronymes

ARNm	Acide ribonucléique messenger
AS03	Adjuvant System 03
CSS	Code de la sécurité sociale
EHPAD	Établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EIG	Evènement Indésirable Grave
EMA	European Medicines Agency (agence européenne des médicaments)
HAS	Haute Autorité de Santé
IC95 %	Intervalle de Confiance à 95 %
IgG	Immunoglobuline G
IM	Intramusculaire
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
J	Jour
MGT	Moyenne géométrique des titres
PCR	Polymerase chain reaction
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SafAS	Safety Analysis Set
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2
USLD	Unités de soins de longue durée

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

