

Conseil d'Orientation de la Stratégie Vaccinale

Avis du 8 février 2022

Place du nouveau vaccin Novavax et des candidats-vaccins Sanofi-Pasteur et Valneva dans les campagnes de vaccination actuelles

Le 27 janvier 2022, le COSV a été saisi par le Directeur Général de la Santé au sujet de la stratégie vaccinale dans le cadre de l'arrivée de nouveaux vaccins contre la Covid-19 sur le territoire européen. Cinq vaccins contre la Covid-19 ont été autorisés à ce jour par l'Agence Européenne du Médicament (EMA). Le vaccin Novavax a été autorisé par l'EMA le 20 décembre 2021¹, devenant le 5^{ème} vaccin approuvé, et le panel des vaccins autorisés et disponibles sur le marché va probablement s'enrichir prochainement des vaccins Valneva et Sanofi-Pasteur. L'arrivée des trois nouveaux vaccins sus-nommés appelle à une réflexion sur le positionnement d'utilisation de ces vaccins. **Cet avis émet des recommandations concernant la place des vaccins Novavax, Sanofi-Pasteur et Valneva dans les campagnes de primo-vaccination et de rappel, en fonction notamment du profil des vaccinés et des données relatives aux combinaisons de vaccinations hétérologues avec de tels vaccins.**

1. Informations préliminaires

A. Description des nouveaux vaccins

Novavax (Nuvaxovid) – NVX-CoV2373

-Vaccin à protéine recombinante (vaccin NVX-CoV2373) qui utilise la protéine Spike du SARS-CoV-2 sauvage (souche Wuhan) associée à l'adjuvant Matrix-M. Ces deux composants provoquent des réponses immunitaires des lymphocytes B et T contre la protéine S.

-Dosage de 0,5ML de sérum par dose, et 5 mcg de la protéine spike du SARS-CoV-2. Chaque flacon contient 10 doses.

-La couverture vaccinale complète demande deux doses avec trois semaines d'intervalle ; l'injection se fait par voie intramusculaire.

-Conservation aux conditions de température applicables aux vaccins classiques, soit entre + 2°C et + 8°C.

-Contre-indications : le vaccin Novavax n'est pas recommandé aux personnes qui auraient des allergies à l'un des excipients présents dans le sérum.

-Premières livraisons attendues la semaine du 21 février en France ; 3,2 millions de doses seront livrées au premier trimestre et 3,2 millions de doses supplémentaires au deuxième trimestre.

-Le 27 janvier, gouvernement a décidé de prioriser les départements et collectivités d'outre-mer pour ce vaccin, devant la réticence à l'utilisation d'une partie de la population à recevoir un vaccin à ARNm.

¹ AMMc pour les personnes âgées de 18 ans et plus, en primo-vaccination uniquement

Sanofi-Pasteur/GSK - Vidprevtyn

-Vaccin à base de protéine recombinante administré avec ou sans adjuvants (AF03 ou AS03, GlaxoSmithKline). Ce vaccin utilise la protéine spike du virus SARS-CoV-2, une technologie éprouvée qui permet de produire industriellement de très grandes quantités d'antigènes.

-Conservation aux conditions de température applicables aux vaccins classiques, soit entre + 2°C et + 8°C.

-Examiné depuis juillet 2021 par l'EMA.

-Date de disponibilité en France : potentiellement premier trimestre 2022, sous réserve d'autorisation.

-Essai clinique de phase trois initié fin mai. Le DSMB n'a identifié aucun problème de sécurité et a recommandé la poursuite de l'essai jusqu'au début de l'année 2022 afin de collecter et de fournir les données nécessaires à la soumission des demandes réglementaires. Résultats attendus au premier trimestre.

Valneva – VLA2001

-La vaccin Valneva est un vaccin inactivé adjuvanté à l'Alum (hydroxyde d'aluminium) et CpG 1018, un adjuvant oligonucleotidique.

-Posologie : deux injections espacées de 21 jours

-Conservation aux conditions de température applicables aux vaccins classiques, soit entre + 2°C et + 8°C.

-En examen continu à l'Agence européenne des médicaments (EMA) depuis le 2 décembre 2021

-Date de disponibilité en France : à partir d'avril 2022, sous réserve d'autorisation

-Doses disponibles : En novembre 2021, Valneva a conclu un accord avec la Commission européenne pour lui fournir 60 millions de doses. Le contrat prévoit la livraison de 27 millions de doses en 2022 et de 33 millions supplémentaires en 2023. Les premières livraisons pourraient intervenir à partir d'avril.

-Essai phase 3 actuellement en cours (Cov-Compare). Initié fin avril 2021, il va comparer VLA2001 au vaccin Astra Zeneca lors d'une étude-pivot d'immunogénicité chez 4000 participants.

B. Recommandations actuelles

Avis de la HAS du 6 janvier 2022 – Stratégie de vaccination contre la covid-19 – Place du vaccin Nuvaxovid² : Dans cet avis, La HAS conclut à une efficacité du vaccin NVX-CoV2373 contre les formes symptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2, en particulier contre les formes sévères. L'utilisation de ce vaccin en primovaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national. La HAS a émis les recommandations suivantes :

« -L'utilisation du vaccin Nuvaxovid doit être conditionnée par l'obtention rapide d'éléments permettant de présumer l'efficacité de ce vaccin sur les variants Delta et Omicron.

- À ce jour, la HAS estime que les données disponibles ne sont pas suffisamment robustes pour envisager l'utilisation en rappel du vaccin Novavax

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

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

- La question de l'administration concomitante de Nuvaxovid et du vaccin contre la grippe saisonnière n'est pas d'actualité

-La HAS recommande la réalisation d'un schéma de primovaccination complet à 2 doses chez les personnes ayant un antécédent d'infection par le SARS-CoV-2 »

² Accessible ici : [Stratégie de vaccination contre la Covid-19 \(mesvaccins.net\)](https://www.mesvaccins.net)

2. Données d'efficacité des nouveaux et candidats vaccins

Novavax (Nuvaxovid) – NVX-CoV2373

Tableau 1 – données d'efficacité – Vaccin Novavax (Nuvaxovid) – NVX-CoV2373

<p>-Heath PT et al, <i>Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine</i>. N Engl J Med 2021;385(13):1172-83. http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107659</p> <p>-Toback S et al, <i>Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) coadministered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial</i>. Lancet Respir Med 2021. http://dx.doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00409-4</p>	<p>-2 Essais cliniques de phase 3</p> <p>-Royaume-Uni</p> <p>-15 000 participants âgés de 18 à 84 ans, dont 27% âgés de plus de 65 ans (62 cas de covid, dont 56 dans le groupe placebo et 6 dans le groupe des vaccinés)</p> <p>- Essai clinique effectué avant l'arrivée du variant Omicron</p> <p>-Inclusion du 28/09/20 au 28/11/20</p>	<p>-L'efficacité du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection par le SARSCoV-2 mesurée à partir de 7 jours après la deuxième injection dans les deux essais de phase 3 (2019nCoV-301) et estimée à 89,7 % IC 95 % [80,2 ; 94,6]</p> <p>-Le vaccin s'est révélé efficace à 95,6 % contre la souche originale du Covid-19 et à 85,6 % contre le variant britannique.</p> <p>-100% contre les formes graves.</p>
<p>Dunkle L.M. et al, <i>Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico</i>, NEJM, 15 dec 2021</p>	<p>-Phase 3, randomized, observer-blind, placebo-controlled trial (PREVENT-19)</p> <p>-Etats Unis et Mexico (119 sites)</p> <p>-Inclusion du 27/12/20 au 18/02/21</p> <p>-30 000 participants ; Adultes de plus de 18 ans qui n'avaient pas contracté d'infection Covid-19 avec syndrome respiratoire aigu</p> <p>-Les participants ont reçu deux doses espacées de 21 jours</p>	<p>-Efficacité contre les formes symptomatiques à partir de 7 jours après la deuxième injection de 90.4% [82.9 – 94.6] contre l'infection</p> <p>-Efficacité de 100% [87.0 – 100] contre les formes modérées à graves</p> <p>-Les données d'incidence cumulée suggèrent que la protection conférée par le vaccin apparait approximativement 3 semaines après la première injection ; la durée de protection ne peut pas être estimée à ce stade (suivi médian de 8 semaines)</p> <p>-Efficacité de 100% contre les variants non VOC/VOI et 93.2% [83.9 – 97.1] contre les variants VOC/VOI</p> <p>-Efficacité de 91.0% [83.6 – 95.0] chez les populations à risque (plus de 65 ans, comorbides, situations d'expositions fréquentes au Covid-19)</p>
<p>Shinde V et al, <i>Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant</i>. N Engl J Med 2021;384(20):1899-909.</p>	<p>-Essai clinique de phase 2</p> <p>-4400 participants, Afrique du Sud (29 cas dans le groupe placebo et 15 cas dans le groupe vaccin)</p> <p>-30% des participants étaient séropositifs au SARS-CoV-2 au début de l'essai clinique</p> <p>-Inclusion de 240 personnes</p>	<p>-Efficacité limitée du vaccin NVX-CoV2373 sur les formes symptomatiques d'infection ; EV de 49.4 % [6.1 – 72.8] sur les patients HIV+ et HIV – confondus. Sur les participants HIV- uniquement, efficacité de 60.1 %. Sur les participants HIV+, efficacité de 52.2% [24.8-81.7].</p>

	<p>immunodéprimées HIV+ dans l'essai.</p> <p>-contexte épidémiologique où le variant Beta, porteur d'une capacité à échapper au système immunitaire, représentait plus de 90 % des cas</p>	<p>-Efficacité contre le variant sud-Africain de 51% [-0.6 – 76;2] chez participants HIV- et 43.% [-9.8 – 70.4] tous participants confondus.</p>
<p>Munro A.P.S et al, <i>Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controller, phase 2 trial</i>, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, decembre 18 2021 Accessible ici</p>	<p>-Essai Clinique de phase 2</p> <p>-Royaume-Uni</p> <p>-1 juin 2021 – 30 juin 2021</p> <p>--2878 Participants âgés de 30 ans ou plus</p> <p>-critères de jugement principaux : la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité des anti-spike IgG à J28 post-dose de rappel. La réponse en anticorps par ELISA et en anticorps neutralisants (utilisation de pseudo-virus type sauvage Wuhan et variant Delta) ainsi que la réponse cellulaire contre le virus sauvage et le variant Delta ont été évaluées en tant que critère secondaire.</p> <p>-Rappel administré au moins 70 jours après la deuxième doses pour ceux primo-vaccinés en Astra Zeneca et 84 jours pour ceux primo-vaccinés en Pfizer</p>	<p>[VOIR ANNEXE]</p> <p>-Primo-vaccination effectuée avec Astra Zeneca :</p> <p>Le rappel avec Novavax pleine dose ou demi dose permet d'obtenir une réponse anticorps neutralisants et une réponse lymphocyte supérieure a celle induite par un vaccin homologue AZ.</p> <p>-Dans le contexte ou la primo-vaccination a été effectuée avec Pfizer : l'effet booster du vaccin Novavax, pour les anticorps neutralisant comme pour l'immunité cellulaire, est inférieur à l'effet induit par le vaccin Astra Zeneca en dose de rappel</p>
<p>[PRE-PRINT]</p> <p>Raburn M. et al, <i>Immunogenicity and safety following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial</i>, version du 25 decembre 2021</p>	<p>-Essai Clinique de phase 2 (randomized, observer-blinded, placebo-controlled)</p> <p>-US et Australie</p> <p>-Dose de rappel dosée à 5 mcg 189 jours après une primo-vaccination homologue</p> <p>-Participants âgés de 18 à 84 ans</p>	<p>-Une dose de rappel accroît les anticorps neutralisant contre la souche originelle du virus par un facteur de 4.3, en comparaison à la primo-vaccination seule ; 28 jours après l'injection de la dose de rappel</p> <p>-Une dose de rappel accroît les igG anti-spike par un facteur de 4.6, en comparaison à la primo-vaccination seule ; 28 jours après l'injection de la dose de rappel</p> <p>-Augmentation d'un facteur de 6.6 des anticorps fonctionnels vis-à-vis du Delta, en comparaison à la réponse vis-à-vis de Delta après la primo-vaccination</p>
<p>Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med 2020;383(24):2320-32.</p>	<p>-Essai de phase 1-2</p> <p>-Dosage à 5 mcg ou 25 mcg, avec ou sans adjuvant Matrix-M1.</p> <p>-131 adultes en bonne santé</p> <p>-Deux injections espacées de 21 jours</p>	<p>Le vaccin a induit des titres d'anticorps neutralisants chez 100% des participants.</p> <p>-Tous les participants ont développé des anticorps anti-S après une seule dose de vaccin ; beaucoup d'entre eux ayant également développé une réponse neutralisante envers le virus de type sauvage. Après la deuxième dose, 100% des participants ont développé des</p>

		anticorps neutralisants contre le virus de type sauvage. -Pour le groupe ayant reçu le vaccin adjuvanté de 5 mcg, pic GMT d'anticorps neutralisants : 3,906 [2,556 – 5,970]
--	--	--

Sanofi-Pasteur/GSK – Vidprevtyn

Tableau 2 – données d'efficacité – Vaccin Sanofi

<p>Communiqué Sanofi du 15 décembre, <i>Sanofi et GSK annoncent des données préliminaires positives sur leur candidat-vaccin de rappel contre la COVID-19 et la poursuite de leur essai de phase III, sur les recommandations d'un comité de suivi indépendant</i>, accessible ici</p>	<p>-Essai de phase III en cours, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo -Etats-Unis, Asie, Afrique et Amérique Latine -35 000 participants âgés de plus de 18 000 ans -Injections de deux doses de vaccin dosées à 10 mcg à 21 jours d'intervalle -Virus originel et Delta -critère principal d'évaluation : prévention des formes symptomatiques de la COVID-19 chez des adultes n'ayant jamais été infectés par le SARS-CoV-2 -critères d'évaluation secondaires : prévention des formes sévères de COVID-19 et la prévention d'une infection asymptomatique.</p>	<p>Les résultats préliminaires montrent une multiplication de l'ordre de 9 à 43 des anticorps neutralisants, quel que soit le vaccin reçu en primovaccination (AstraZeneca, Johnson & Johnson, Moderna, Pfizer/BioNTech), dans toutes les tranches d'âge étudiées.</p>
<p>Communiqué Sanofi du 17 mai 2021, <i>L'essai de phase II du candidat-vaccin contre la COVID-19 de Sanofi et GSK induit une forte réponse immunitaire chez les adultes, toutes tranches d'âge confondues</i>, Accessible ici</p>	<p>Etude de phase II multicentrique, randomisée, en double aveugle, a été menée chez des adultes en bonne santé âgés de 18 ans et plus, ainsi que des adultes présentant des affections médicales à risque élevé, afin d'évaluer la sécurité, la réactogénicité et l'immunogénicité de deux injections, administrées à 21 jours d'intervalle, de trois concentrations antigéniques différentes, à savoir 5, 10 et 15 µg. Dans le cadre de cette étude, 722 volontaires ont été recrutés à partir de février 2021, aux États-Unis et au Honduras. Cette étude a inclus un nombre équivalent d'adultes âgés de 18 à 59 ans et de 60 ans et plus.</p>	<p>-Le vaccin a induit la production de concentrations élevées d'anticorps neutralisants à des niveaux comparables à ceux observés chez des personnes infectées et rétablies d'une infection COVID-19). -Chez les participants ayant déjà été infectés par le SARS-CoV-2, une seule dose du vaccin a généré la production de concentrations élevées d'anticorps neutralisants, ce qui souligne le solide intérêt potentiel que représente son développement pour la vaccination de rappel. -Séroconversion dans 95% à 100% des cas, après l'administration d'une deuxième dose, dans toutes les tranches d'âge (18 à 95 ans) et pour toutes les doses étudiées</p>

Valneva - VLA2001

Tableau 1 – données d’efficacité – Vaccin Valneva

<p>Communiqué du fabricant du 6 avril 2021</p>	<p>-Essai Phase 1/2</p>	<p>-VLA2001 a été fortement immunogène avec plus de 90 % des participants à l’étude développant des niveaux importants d’anticorps contre la protéine Spike du virus SARS-CoV-2 dans tous les groupes vaccinés. Les taux de séroconversion des anticorps IgG dirigés contre la protéine Spike étaient de 89,8 % dans le groupe ayant reçu la dose moyenne du vaccin et de 100 % dans le groupe ayant reçu la dose élevée.</p> <p>-Deux semaines après injection des deux doses du vaccin, l’augmentation moyenne géométrique des titres d’anticorps (MGT) par rapport à leur valeur initiale était de 26 dans le groupe vacciné avec la dose moyenne du vaccin et de 86 dans celui vacciné avec la dose élevée.</p> <p>-Dans le groupe ayant été vacciné avec la plus forte dose du vaccin, la moyenne géométrique des titres d’anticorps neutralisants mesurée deux semaines après injection des deux doses du vaccin était à un niveau identique ou supérieur à celui de sérums provenant d’un panel de personnes convalescentes (MGT 530,4 (95% CI: 421,49, 667,52)).</p> <p>- VLA2001 a généré une réponse prononcée des lymphocytes T chez les participants, et les lymphocytes T générant de l’interféron gamma spécifique contre les protéines S, M et N ont été détectés dans 75,6 %, 35,6 % et 48,9 % des participants à l’étude, respectivement.</p>
<p>Munro A.P.S et al, <i>Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controller, phase 2 trial</i>, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, décembre 18 2021 Accessible ici</p>	<p>-Essai Clinique de phase 2 -Royaume-Uni -1 juin 2021 – 30 juin 2021 -évaluation de la réactogénicité et de l’immunogénicité de 7 différents vaccins en rappel, après deux doses d’Astra Zeneca ou de Pfizer -2878 Participants âgés de 30 ans ou plus -Rappel administré au moins 70 jours après la deuxième doses pour ceux primo-vaccinés en Astra Zeneca et 84 jours pour ceux primo-vaccinés en Pfizer</p>	<p>[VOIR ANNEXE]</p> <p>-Chez les primo-vaccinés en Astra Zeneca, induit une réponse cellulaire faible et significativement inférieure à celle induite par les vaccins Pfizer et Janssen. Les 7 vaccins testés en rappel ont augmenté les taux d’anticorps anti-S après 28 jours, de 1,8 fois plus élevés [1,5 – 2,3] avec une demi-dose de Valneva à 32,2 [24,8 – 42] fois plus avec le vaccin Moderna.</p> <p>-Chez les primo-vaccinés en Pfizer :</p> <p>-Le vaccin Valneva induit une réponse anticorps cellulaires faible, très inférieure à celle induite par le vaccin Janssen.</p> <p>-Le vaccin Valneva, tant en pleine dose qu’en</p>

		<p>demi-dose, n'a pas permis d'augmenter les taux d'anticorps anti-S après 7 jours.</p> <p>-Les 7 vaccins testés en rappel ont augmenté les taux d'anticorps anti-S après 28 jours ; les augmentations allant de 1,3 [1 – 1,5] en ce qui concerne une demi-dose de Valneva à plus de 11.5 [9.4- 14,1] en ce qui concerne Moderna. Cependant, la limite supérieure de l'IC à 99 % pour le vaccin Valneva, tant en pleine dose qu'en demi-dose, n'a pas atteint la différence cliniquement importante minimale préétablie de 1.75</p>
--	--	---

3. Données de sécurité des nouveaux vaccins

Novavax (Nuvaxovid) – NVX-CoV2373

Les effets secondaires de Nuvaxovid ont été évalués à partir de 5 essais cliniques menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume Uni, aux USA et au Mexique³ incluant un total de 49 950 volontaires de plus de 18 ans (30 058 ont reçu une dose de Nuvaxovid et 19 892 une dose de placebo) :

-La réactogénicité était principalement légère à modérée et transitoire, mais elle était plus fréquente chez les receveurs du vaccin que du placebo.

-Les événements indésirables locaux et systémiques les plus fréquents chez les participants âgés de 18 à 64 ans étaient par ordre d'importance : la sensibilité (69 %), la douleur (58 %) au site d'injection, la fatigue (47 %), les maux de tête (43 %) ainsi que les malaises (37 %). Ces EI étaient moins fréquents après la première injection qu'après la deuxième injection.

-D'autres effets secondaires moins fréquents ont été rapportés pendant les essais cliniques, dont lymphadénopathie (Troubles hématologique ou lymphatique), hypertension artérielle, eruption cutanée, érythème, prurit, urticaire.

Ces résultats sont corroborés avec les données de réactogénicité après rappel⁴. Les données non-encore publiées indiquent que l'administration d'une dose de rappel Novavax est généralement bien

³ -Shinde V, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. N Engl J Med 2021;384(20):1899-909

-Heath PT et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. N Engl J Med 2021;385(13):1172-83.

-Toback S et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2021.

-Dunkle LM et al. Efficacy and safety of NVX-CoV2373 in adults in the United States and Mexico. N Engl J Med 2021.

-Formica N et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: a phase 2 randomized placebo-controlled trial. PLoS Med 2021;18(10):e1003769.

-Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 trial of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein nanoparticle vaccine. N Engl J Med 2020;383(24):2320-32.

⁴ Raburn M. et al, *Immunogenicity and safety following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial*, version du 25 decembre 2021, Pre-print

tolérée. 90% des symptômes après la troisième dose étaient légers à modérés. Toutefois, la réactogénicité augmente entre la dose 1, la dose 2 et la dose de rappel.

Sanofi/GSK – Vidprevtyn

Données préliminaires de l'essai clinique de phase 3 : profil de sécurité similaire à celui des vaccins COVID-19 actuellement approuvés.

Valneva - VLA2001

Les résultats de l'essai phase 1/2 indiquent que VLA2001 a été bien toléré et aucun problème de sécurité n'a été identifié. Aucune différence entre la première et la deuxième vaccination n'a été observée en termes de réactogénicité. La majorité des événements indésirables (EI) étaient légers ou modérés et seuls deux sujets ont rapporté des EI graves sollicités (maux de tête et fatigue). Tous les EI sollicités étaient transitoires. Seuls 17,6 % des EI non sollicités jusqu'au jour 36 ont été considérés comme liés au vaccin et aucun EI grave non sollicité n'a été signalé. Aucun EI grave lié au vaccin n'a été signalé.

4. Données additionnelles nécessaires

Pour la totalité de ces trois vaccins, des données additionnelles seront nécessaires afin d'éclairer les prises de décisions de santé publique :

1) L'efficacité reste à confirmer sur le long terme, sur la transmission et sur les variants Delta et Omicron (qui ont émergé après la fin du suivi des essais susmentionnés) ; que ce soit en vie réelle ou données in vitro. En ce qui concerne le candidat-vaccin Sanofi-Pasteur, des essais analysant les sérums des participants à l'étude sont en cours pour évaluer sa capacité à neutraliser Omicron.

2) Nécessité de recueillir des données d'efficacité sur les formes asymptomatiques d'infection par le SARS-CoV-2

3) Nécessité de générer des données d'efficacité sur les populations d'immunodéprimés, pour qui ces vaccins pourraient avoir un attrait particulier en raison de leur adjuvant. Pour l'instant, il n'existe pas de perspectives de données sur le sujet.

4) Nécessité de recueillir des données d'efficacité et de tolérance chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les personnes de moins de 18 ans. Sur ce deuxième point, il existe une perspective de données en ce qui concerne le vaccin du laboratoire Novavax, qui a annoncé dans un communiqué paru le 3 mai 2021 tester son vaccin sur 3000 adolescents américains âgés de 12 à 17 ans. Deux tiers recevront deux injections du vaccin à 21 jours d'intervalle, un tiers recevra un placebo, et les participants seront suivis durant les deux ans suivant l'injection de la deuxième dose.

Recommandations

L'intégration des vaccins Novavax, Sanofi-Pasteur et Valneva dans les campagnes de vaccination actuelles doivent poursuivre deux objectifs :

- 1) Augmenter le taux de couverture en primo-vaccination**, en se servant de ces nouveaux vaccins à la fois pour convaincre les personnes non-encore vaccinées de débiter leur schéma-vaccinal, et pour offrir une alternative aux vaccins à ARNm pour les très rares personnes présentant une contre-indication à de tels vaccins.
- 2) Faire progresser la couverture en rappel des personnes primo-vaccinées avec les vaccins autorisés actuellement.** Sur ce point, il est essentiel de recueillir au préalable des données relatives aux schémas de vaccination hétérologues avec les vaccins Novavax, Sanofi-Pasteur et Valneva en boost d'une primo-vaccination avec Moderna, Pfizer, Astra Zeneca et Janssen. A l'heure actuelle, l'étude Cov-Boost du Royaume-Uni est la seule à avoir étudié l'effet rappel de ces vaccins après primo-vaccination hétérologue, mais elle ne teste que dans les conditions de primo-vaccinations réalisées avec Pfizer et Astra-Zeneca, et les données relatives au boost Sanofi-Pasteur ne sont pas encore disponibles.

I. En ce qui concerne le candidat vaccin Novavax, les essais cliniques indiquent une tolérance générale analogue à celle des vaccins à ARNm, et un bon niveau d'efficacité, qui demeure toutefois inférieur à celui des vaccins ARNm. Ce vaccin constitue donc une solution alternative sub-optimale aux vaccins actuellement disponibles sur le territoire français. **Dans ces conditions, le COSV estime que le vaccin Novavax devrait être accessible à toute personne âgée de plus de 18 ans en faisant explicitement la demande auprès d'un professionnel de santé, selon deux indications :**

- Personnes ayant une (très rare) contre-indication à la vaccination par les autres vaccins disponibles
- Personnes refusant la vaccination par un vaccin à ARNm.

Le vaccin Novavax doit pouvoir être utilisé tant en primo-vaccination qu'en rappel. La décision d'administrer ou non ce vaccin doit revenir au praticien, après un entretien approfondi avec la personne demandeuse. **Dans le cadre du rappel, le COSV recommande l'utilisation du vaccin Novavax tant à la suite d'une primo-vaccination homologue que d'une primo-vaccination réalisée avec les vaccins Moderna, Pfizer, Janssen ou Astra Zeneca.**

En ce qui concerne l'espacement entre deux doses, le COSV émet les recommandations suivantes :

-Lors d'une primo-vaccination homologue, la posologie et l'espacement entre deux doses doit respecter le schéma de vaccination préconisé par Novavax, **soit 21 jours d'intervalle. Pour des raisons de facilité organisationnelle, le COSV propose une flexibilité de ce délai, pouvant aller de 18 jours au minimum à 28 jours au maximum.**

-Lors d'une primo-vaccination hétérologue, **le vaccin Novavax doit être injecté entre 25 à 35 jours après une première dose réalisée avec un autre vaccin (Moderna, Pfizer, Astra Zeneca, Janssen).**

-Si le vaccin Novavax est administré en rappel, il convient d'appliquer à ce vaccin le délai en vigueur actuellement, à savoir 3 mois après la deuxième dose de primo-vaccination, et ce quel que soit le vaccin utilisé en primo-vaccination.

Il convient pour les personnes concernées de réaliser une administration concomitante du vaccin Novavax et du vaccin antigrippe.

Les populations contre-indiquées à une vaccination par le vaccin Novavax sont les suivantes :

1) Personnes âgées de moins de 18 ans

2) Femmes enceintes. Sur ce point, le COSV s’aligne sur la position de la HAS du 6 janvier 2022⁵, selon laquelle « *Dans l’attente de données complémentaires avec le vaccin NVX-CoV2373, la HAS recommande d’utiliser les vaccins à ARNm (Comirnaty® ou Spikevax®) pour la vaccination des femmes enceintes.*

II. En ce qui concerne le candidat vaccin Sanofi-Pasteur, le COSV estime que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour émettre de quelconques recommandations relatives au futur positionnement de ce vaccin dans la stratégie de vaccination. Il convient d’attendre les résultats de l’étude de phase 3 en cours.

III. En ce qui concerne le candidat vaccin Valneva, le COSV estime que les données actuelles ne sont pas suffisantes pour émettre de quelconques recommandations relatives au futur positionnement de ce vaccin dans la stratégie de vaccination. Il convient d’attendre les résultats de l’étude de phase 3 en cours. Dans l’état actuel des connaissances, le niveau de protection conféré par ce vaccin ne permet pas d’envisager des recommandations positives. L’essai du Royaume-Uni a montré que Valneva n’a pas d’effet rappel sur les personnes primo-immunisées avec le vaccin de Pfizer/BioNTech⁶, ce qui fait peser des doutes sur l’utilisation de ce vaccin en France, où la grande majorité des personnes vaccinées l’ont été avec un vaccin à ARNm. Toutefois, la mise à disposition de nouveaux résultats pourrait conduire à modifier ces recommandations.

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

⁵ Accessible ici : [Stratégie de vaccination contre la Covid-19 \(mesvaccins.net\)](https://www.mesvaccins.net)

⁶ Munro A.P.S et al, *Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controller, phase 2 trial*, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, décembre 18 2021
Accessible [ici](#)

Annexes

Graphique 1 : Résultats d'efficacité d'un rappel Novavax à la suite de primo-vaccination avec les vaccins Astra Zeneca et Pfizer

Source : Munro A.P.S et al, *Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controller, phase 2 trial*, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, decembre 18 2021

	Primewith ChAd/ChAd				Prime with BNT/BNT			
	Control (n=93)	ChAd (n=100)	NVX (n=96)	NVX half (n=97)	Control (n=111)	ChAd (n=98)	NVX (n=103)	NVX half (n=99)
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL								
GMC*	801 (664-967; n=91)	2457 (2058-2933; n=99)	6975 (5829-8347; n=95)	4634 (3794-5660; n=97)	2541 (2110-3060; n=111)	13424 (11702-15399; n=97)	10862 (9009-13097; n=101)	8550 (7210-10138; n=98)
GMR†	Ref	3.25 (2.53-4.20)	8.75 (6.77-11.31)	5.82 (4.50-7.51)	Ref	5.33 (4.73-6.73)	4.78 (3.80-6.02)	3.07 (2.43-3.88)
Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT₅₀								
GMT*	84.9 (68.7-105.0; n=90)	193 (161-231; n=98)	777 (598-883; n=87)	470 (378-583; n=86)	157 (129-192; n=111)	950 (802-1126; n=98)	766 (624-939; n=94)	606 (495-743; n=89)
GMR†	Ref	2.47 (1.96-3.11)	8.86 (7.00-11.22)	5.89 (4.64-7.46)	Ref	6.01 (4.87-7.41)	5.39 (4.35-6.67)	3.50 (2.81-4.36)
Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT₅₀								
GMT*	20.0 (15.6-25.7; n=91)	48.9 (39.7-60.2; n=99)	124 (99-156; n=84)	87.2 (68.5-111.0; n=83)	37.9 (30.5-47.1; n=111)	260 (217-313; n=98)	165 (131-209; n=89)	131 (106-163; n=88)
GMR†	Ref	2.58 (1.92-3.47)	6.25 (4.60-8.50)	4.40 (3.23-6.00)	Ref	6.84 (5.39-8.68)	4.94 (3.86-6.31)	3.77 (2.55-4.20)
Liverinus neutralising antibody, normalised NT₅₀								
GMT*	146 (111-191; n=32)	346 (263-454; n=31)	837 (536-1307; n=18)	713 (490-1038; n=20)	531 (377-748; n=38)	2614 (2075-3294; n=40)	1454 (1060-1995; n=24)	1792 (1261-2547; n=21)
GMR†	Ref	2.57 (1.86-3.56)	6.29 (4.22-9.37)	5.30 (3.59-7.80)	Ref	5.01 (3.59-7.01)	2.65 (1.77-3.98)	2.81 (1.85-4.26)
Cellular response (wild-type), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells								
GM*	48.1 (35.0-66.3; n=45)	53.0 (37.9-74.2; n=47)	1137 (787-1642; n=46)	98.4 (73.9-131.1; n=48)	34.5 (23.8-50.0; n=53)	95.8 (66.6-137.7; n=48)	56.6 (37.2-86.2; n=49)	35.3 (23.7-52.7; n=48)
GMR†	Ref	1.08 (0.74-1.57)	3.23 (2.20-4.76)	2.43 (1.66-3.56)	Ref	2.55 (1.64-3.96)	1.79 (1.15-2.77)	1.40 (0.89-2.18)
Cellular response (delta), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells								
GM*	38.1 (27.0-54.0; n=45)	44.9 (30.6-65.7; n=47)	117.9 (85.5-162.7; n=46)	86.3 (64.8-114.9; n=48)	35.7 (25.1-50.9; n=53)	108.0 (78.7-148.2; n=48)	56.9 (37.9-85.4; n=49)	41.6 (28.7-60.4; n=48)
GMR†	Ref	1.13 (0.76-1.68)	4.26 (2.84-6.39)	2.71 (1.81-4.05)	Ref	2.74 (1.85-4.05)	1.71 (1.16-2.53)	1.56 (1.05-2.33)
Cellular response (beta), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells								
GM*	50.0 (36.1-69.0; n=45)	53.0 (38.0-73.8; n=47)	117.0 (82.8-165.4; n=46)	91.1 (68.7-120.9; n=48)	32.4 (22.4-46.9; n=53)	101.2 (69.9-146.4; n=48)	51.2 (34.7-75.4; n=49)	37.2 (25.7-53.9; n=48)
GMR†	Ref	1.03 (0.71-1.51)	3.26 (2.21-4.81)	2.20 (1.50-3.23)	Ref	2.97 (1.95-4.51)	1.78 (1.18-2.71)	1.65 (1.08-2.52)

ChAd-ChAdOx1 nCoV-19 vaccine, Oxford-AstraZeneca; BNT-BNT162b2 vaccine, Pfizer-BioNTech; Control-quadrivalent meningococcal conjugate vaccine; NVX-NVX-CoV2373 vaccine, Novavax; NVX half-half dose of NVX-CoV2373 vaccine; ELU-ELISA laboratory units; GMC-geometric mean concentration; GMR-geometric mean ratio; GM-geometric mean; GMT-geometric mean titre; NT₅₀-50% neutralising antibody titre; NT₅₀-80% neutralising antibody titre. *Data are GM (95% CI; number of samples available). †GMRs of the study vaccines were calculated by comparing to their corresponding controls in group A, B, or C, after adjusting for age group, site, baseline anti-spike IgG, interval between first and second dose, and interval between second and third dose; for primary endpoint of anti-spike IgG, 99% CIs were presented to account for multiple comparisons; for the secondary endpoints, 95% CIs were presented. ‡GMRs of the study vaccines were calculated by comparing to their corresponding controls in group A, B, or C, after adjusting for age group, site, baseline cellular response against wild-type, interval between first and second dose, and interval between second and third dose; 95% CIs were presented.

Table 5: Immune responses by third dose vaccine allocation and priming vaccine schedule at 28 days post boost dose among the COVID-19-naïve modified intention-to-treat population, group A

Graphique 2 : Résultats d'efficacité d'un rappel Valneva à la suite de primo-vaccination avec le vaccin Astra Zeneca

Source : Munro A.P.S et al, *Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial*, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, decembre 18 2021

Prime with ChAd/ChAd				
	Control (n=93)	BNT (n=95)	VLA (n=95)	VLA half(n=107)
SARS-CoV-2 anti-spike IgG, ELU/mL				
GMC*	7.63 (6.30-9.24; n=91)	20.517 (17.718-23.757; n=93)	18.35 (15.14-22.24; n=93)	14.30 (11.98-17.07; n=103)
GMR†	Ref	2.4.48 (1.9.50-3.0.79)	1.20 (1.75-2.77)	1.81 (1.45-2.27)
Pseudotype virus neutralising antibody (wild-type), NT₅₀				
GMT*	69.6 (57.2-84.6; n=91)	1621 (1314-1998; n=93)	202 (166-247; n=89)	147 (124-174; n=95)
GMR†	Ref	21.58 (16.93-27.51)	2.68 (2.10-3.43)	2.01 (1.57-2.55)
Pseudotype virus neutralising antibody (delta), NT₅₀				
GMT*	20.4 (16.4-25.5; n=91)	315 (254-391; n=93)	35.2 (28.4-43.7; n=89)	31.1 (25.6-37.7; n=95)
GMR†	Ref	14.43 (10.97-18.98)	1.65 (1.25-2.17)	1.50 (1.14-1.96)
Live virus neutralising antibody, normalised NT₅₀				
GMT*	174 (139-218; n=30)	4899 (3955-6069; n=38)	354 (215-584; n=21)	301 (212-427; n=25)
GMR†	Ref	25.61 (18.07-36.31)	2.04 (1.37-3.05)	1.81 (1.23-2.65)
Cellular response (wild-type), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells				
GM*	42.6 (30.9-58.8; n=49)	115.5 (81.7-163.3; n=50)	52.2 (36.3-75.0; n=47)	55.5 (40.4-76.3; n=53)
GMR‡	Ref	3.15 (2.08-4.76)	1.39 (0.92-2.11)	1.40 (0.93-2.11)
Cellular response (delta), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells				
GM*	42.2 (30.5-58.3; n=49)	123.2 (93.0-163.3; n=50)	52.8 (36.9-75.6; n=47)	54.7 (41.5-72.0; n=53)
GMR‡	Ref	3.23 (2.15-4.86)	1.40 (0.93-2.12)	1.39 (0.93-2.08)
Cellular response (beta), spot forming cells per 10⁶ peripheral blood mononuclear cells				
GM*	47.6 (35.2-64.4; n=49)	120.5 (88.0-165.0; n=50)	52.6 (36.3-76.3; n=47)	56.8 (41.0-78.7; n=53)
GMR‡	Ref	2.88 (1.89-4.38)	1.25 (0.82-1.90)	1.28 (0.85-1.94)

Graphique 3 : Résultats d'efficacité d'un rappel Valneva à la suite de primo-vaccination avec le vaccin Pfizer

Source : Munro A.P.S et al, *Safety and immunogenicity of seven Covid-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial*, The Lancet, Vol 398, issue 10313, P2258-2276, decembre 18 2021

Prime with BNT/BNT			
Control (n=97)	BNT (n=96)	VLA (n=99)	VLA half (n=98)
3197 (2714-3767; n=94) Ref	27 242 (24 148-30 731; n=96) 8.11 (6.59-9.99)	4204 (3640-4856; n=98) 1.31 (1.07-1.62)	3721 (3200-4326; n=98) 1.25 (1.01-1.54)
205 (167-253; n=93) Ref	1789 (1520-2107; n=95) 8.35 (6.88-10.14)	289 (244-342; n=91) 1.38 (1.14-1.68)	234 (200-272; n=87) 1.22 (1.00-1.49)
56.5 (43.6-73.3; n=92) Ref	392 (320-479; n=95) 6.60 (5.10-8.53)	67.1 (55.4-81.2; n=94) 1.19 (0.92-1.54)	547 (45.1-66.4; n=92) 1.02 (0.79-1.32)
756 (568-1007; n=34) Ref	4603 (3685-5749; n=36) 5.79 (4.25-7.90)	836 (580-1207; n=20) 1.42 (0.98-2.06)	555 (407-756; n=23) 0.93 (0.65-1.33)
29.4 (21.0-41.2; n=50) Ref	83.8 (65.4-107.2; n=49) 2.65 (1.78-3.95)	33.5 (24.7-45.4; n=51) 1.04 (0.69-1.55)	38.1 (26.1-55.5; n=51) 1.12 (0.75-1.66)
28.2 (19.9-39.9; n=50) Ref	82.1 (65.7-102.7; n=49) 2.71 (1.78-4.13)	29.6 (20.9-42.0; n=51) 0.96 (0.63-1.47)	39.2 (27.2-56.6; n=51) 1.22 (0.80-1.85)
27.6 (19.9-38.5; n=50) Ref	85.2 (69.8-103.9; n=49) 2.86 (1.92-4.28)	31.1 (22.5-42.9; n=51) 1.05 (0.70-1.56)	40.3 (28.1-57.7; n=51) 1.27 (0.85-1.89)