

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Nuvaxovid dispersion injectable
Vaccin contre la COVID-19 (recombinant, avec adjuvant)

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Il s'agit d'un flacon multidose contenant 10 doses de 0,5 ml.

Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de la protéine* Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M.

Contenu de l'adjuvant Matrix-M dans chaque dose de 0,5 ml : fraction A (42,5 microgrammes) et fraction C (7,5 microgrammes) d'extrait de *Quillaja Saponaria Molina*

* produite par une technologie d'ADN recombinant utilisant un système d'expression du baculovirus dans une lignée cellulaire d'insecte issue de cellules Sf9 de l'espèce *Spodoptera frugiperda*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable (injection).

La dispersion est incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente (pH 7,2).

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Personnes âgées de 18 ans et plus :

Nuvaxovid est administré par voie intramusculaire selon un schéma de vaccination en 2 doses de 0,5 ml chacune. Il est recommandé d'administrer la deuxième dose 3 semaines après la première dose (voir rubrique 5.1).

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

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Nuvaxovid chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Population âgée

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées de ≥ 65 ans.

Mode d'administration

Nuvaxovid doit être exclusivement administré par injection intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras.

Ne pas injecter le vaccin par voie intravasculaire, sous-cutanée ou intradermique.

Le vaccin ne doit pas être mélangé à d'autres vaccins ou produits médicamenteux dans la même seringue.

Pour les précautions à prendre avant l'administration du vaccin, voir la rubrique 4.4.

Pour les instructions concernant la manipulation et l'élimination du vaccin, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité et anaphylaxie

Des cas d'anaphylaxie ont été signalés avec les vaccins contre la COVID-19. Il convient de toujours disposer d'un traitement médical approprié et de surveiller la personne vaccinée en cas de survenue d'une réaction anaphylactique suite à l'administration du vaccin.

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

Réactions liées à l'anxiété

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

Affections concomitantes

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

Thrombocytopénie et troubles de la coagulation

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

Personnes immunodéprimées

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

Durée de la protection

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

Limites de l'efficacité du vaccin

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

Excipients

Sodium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Potassium

Ce vaccin contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium pour 0,5 ml, c'est à dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de Nuvaxovid et de vaccins inactivés contre la grippe a été évaluée chez un nombre limité de participants dans une sous-étude d'essai clinique exploratoire, voir rubrique 4.8 et rubrique 5.1.

La réponse en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2 était plus faible lorsque Nuvaxovid était administré concomitamment avec un vaccin inactivé contre la grippe. La signification clinique de cette observation n'est pas connue.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de Nuvaxovid chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryo-fœtal, la mise-bas ou le développement postnatal, voir rubrique 5.3.

L'utilisation de Nuvaxovid chez la femme enceinte doit être envisagée seulement si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques potentiels pour la mère et le fœtus.

Allaitement

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

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

Fertilité

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la toxicité de la reproduction, voir rubrique 5.3.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Nuvaxovid n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains des effets indiqués à la rubrique 4.8 peuvent temporairement altérer l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

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

Sur les données regroupées de réactogénicité, issues des participants âgés de 18 ans et plus inclus dans les deux études de phase 3 ayant reçu au moins une dose de Nuvaxovid (n = 19 898) ou de placebo (n = 10 454), les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (75 %), une douleur au site d'injection (62 %), de la fatigue (53 %), des myalgies (51 %), des maux de tête (50 %), un malaise (41 %), des arthralgies (24 %) et des nausées ou vomissements (15 %). Les effets indésirables étaient généralement de sévérité légère à modérée avec une durée médiane après la vaccination inférieure ou égale à 2 jours pour les événements locaux et inférieure ou égale à 1 jour pour les événements systémiques.

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

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

Des vaccins inactivés contre la grippe saisonnière homologués ont été coadministrés aux participants le même jour que la dose 1 de Nuvaxovid (n = 217) ou de placebo (n = 214), dans le muscle deltoïde du bras opposé, chez 431 participants inclus dans une sous-étude de phase 3 exploratoire (2019nCoV-302). La fréquence des effets indésirables locaux et systémiques dans la population de la sous-étude sur la grippe était plus élevée que dans la population de l'étude principale après la dose 1, chez les participants ayant reçu Nuvaxovid et chez ceux ayant reçu le placebo.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont indiqués ci-dessous selon les catégories de fréquence suivantes :

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Effets indésirables au cours des essais cliniques sur Nuvaxovid

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

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

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

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

Description de certains effets indésirables

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#) et incluent le numéro de lot s'il est disponible.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. En cas de surdosage, il est recommandé de contrôler les fonctions vitales et d'envisager un traitement symptomatique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : vaccin, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03

Mécanisme d'action

Nuvaxovid est composé de la protéine Spike (S) recombinante de SARS-CoV-2 purifiée de pleine longueur stabilisée dans la conformation de préfusion. L'ajout de l'adjuvant Matrix-M à base de saponine facilite l'activation des cellules du système immunitaire inné, ce qui améliore l'ampleur de la réponse immunitaire spécifique à la protéine S. Les deux composants du vaccin induisent des réponses immunitaires en lymphocytes B et T contre la protéine S, notamment des anticorps neutralisants pouvant contribuer à la protection contre la COVID-19.

Efficacité clinique

L'efficacité clinique, la sécurité et l'immunogénicité de Nuvaxovid sont en cours d'évaluation dans deux études pivots de phase 3 contrôlées contre placebo, l'étude 1 (2019nCoV-301) menée en Amérique du Nord et l'étude 2 (2019nCoV-302) menée au Royaume-Uni et dans une étude de phase 2a/b, l'étude 3 conduite en Afrique du Sud.

Étude 1 (2019nCoV-301)

L'étude 1 est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours, menée chez des participants âgés de 18 ans et plus aux États-Unis et au Mexique. Lors de leur inclusion, les participants ont été stratifiés selon leur âge (18 à 64 ans ou ≥ 65 ans) et randomisés selon un ratio 2:1 afin de recevoir Nuvaxovid ou le placebo. L'étude a exclu les participants sévèrement immunodéprimés en raison de leur état clinique ; atteints d'un cancer traité par chimiothérapie ; ayant reçu un traitement chronique par immunosuppresseur, des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang dans les 90 jours précédents ; les femmes enceintes ou qui allaitent et les participants ayant un antécédent de COVID-19 biologiquement confirmé. Des participants présentant des comorbidités stables sur le plan clinique ont été inclus, de même que des participants présentant une infection par le VIH bien contrôlée.

L'inclusion des adultes s'est terminée en février 2021. Les participants sont suivis jusqu'à 24 mois après la deuxième dose afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité contre la COVID-19. Après le recueil de données de sécurité suffisantes pour appuyer la demande d'autorisation d'utilisation en situation d'urgence, les premiers participants ayant reçu le placebo ont été invités à recevoir deux injections de Nuvaxovid à 21 jours d'intervalle et les premiers participants ayant reçu Nuvaxovid ont été invités à recevoir deux injections de placebo à 21 jours d'intervalle (« étude croisée en aveugle »). Tous les participants ont eu la possibilité de continuer à être suivis dans l'étude.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (correspondant à la population d'analyse de l'efficacité selon le protocole [Per-Protocol Efficacy, PP-EFF]) comprenait 25 452 participants ayant reçu Nuvaxovid (n = 17 312) ou le placebo (n = 8 140), à raison de deux doses (dose 1 le Jour 0 ; dose 2 le Jour 21, médiane 21 jours [IIQ : 21 - 23], extrême 14 - 60), n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole et n'ayant eu aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la deuxième dose.

Les données démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo. Dans la population d'analyse PP-EFF, chez les participants ayant reçu Nuvaxovid, l'âge médian était de 47 ans (extrême : 18 à 95 ans) ; 88 % (n = 15 264) étaient âgés de 18 à 64 ans et 12 % (n = 2 048) étaient âgés de 65 ans et plus ; 48 % étaient des femmes ; 94 % vivaient aux États-Unis et 6 % au Mexique ; 76 % étaient Caucasiens, 11 % étaient Afro-américains, 6 % étaient des Indiens américains (comprenant les Amérindiens) ou autochtones d'Alaska et 4 % étaient asiatiques ; 22 % étaient hispaniques ou latino-américains. Au moins une comorbidité préexistante ou un facteur de risque lié au mode de vie associé à un risque accru de forme sévère de COVID-19 était présente chez 16 493 (95 %) participants. Les comorbidités comprenaient : obésité (définie par un indice de masse corporelle [IMC] ≥ 30 kg/m²) ; maladie pulmonaire chronique ; diabète de type 2, maladie cardiovasculaire ; maladie rénale chronique ; ou virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Les autres facteurs de risque comprenaient un âge ≥ 65 ans (avec ou sans comorbidités) ou un âge < 65 ans associé à des comorbidités et/ou des conditions de vie ou de travail impliquant une exposition fréquente au SARS-CoV-2 ou à des zones densément peuplées.

Les cas de COVID-19 ont été confirmés par réaction en chaîne par polymérase (PCR) dans un laboratoire central. L'efficacité du vaccin est présentée dans le Tableau 2.

Tableau 2. Efficacité du vaccin contre la COVID-19 : cas confirmés par PCR survenus à partir de 7 jours après la deuxième dose¹ – Population d'analyse PP-EFF ; étude 2019nCoV-301

Sous-groupe	Nuvaxovid			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)
	Participants N	Cas de COVID-19 n (%) ²	Taux d'incidence par année pour 1 000 personnes ²	Participants N	Cas de COVID-19 n (%) ³	Taux d'incidence par année pour 1 000 personnes ²	
Critère d'évaluation principal de l'efficacité							
Tous les participants	17 312	14 (0,1)	3,26	8 140	63 (0,8)	34,01	90,4 % (82,9 ; 94,6) ^{3,4}

¹ Efficacité du vaccin (EV) évaluée chez les participants n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole, séronégatifs (pour le SARS-CoV-2) à l'inclusion, sans infection en cours par le SARS-CoV-2 biologiquement confirmée dont les symptômes sont apparus jusqu'à 6 jours après la deuxième dose et ayant reçu le schéma vaccinal complet selon le protocole de l'étude

² Taux moyen d'incidence de la maladie par an pour 1 000 personnes.

³ D'après un modèle log-linéaire du taux d'incidence d'infection COVID-19 confirmée par PCR utilisant une régression de Poisson avec les strates de groupe de traitement et d'âge comme effets fixes et une variance d'erreur robuste, pour laquelle $EV = 100 \times (1 - \text{risque relatif})$ (Zou 2004).

⁴ Critère d'évaluation principal de l'efficacité atteint pour la réussite avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance (LIIC) > 30 % lors de l'analyse principale confirmatoire prévue.

L'efficacité du vaccin Nuvaxovid pour prévenir la survenue de la COVID-19 à partir de sept jours après la dose 2 était de 90,4 % (IC à 95 % : 82,9 ; 94,6). Aucun cas de forme sévère de la COVID-19 n'a été rapporté chez les 17 312 participants ayant reçu Nuvaxovid comparativement à 4 cas de forme sévère de la COVID-19 rapportés chez les 8 140 participants ayant reçu le placebo dans la population d'analyse PP-EFF.

Des analyses par sous-groupes du critère d'évaluation principal de l'efficacité ont montré une efficacité vaccinale estimée similaire chez les participants de sexe masculin ou féminin, selon l'origine ethnique et chez les participants présentant des comorbidités associées à un risque élevé de COVID-19 sévère. Concernant l'efficacité vaccinale globale, aucune différence significative n'a été observée chez les participants qui présentaient un risque accru de forme sévère de COVID-19, notamment ceux ayant une ou plusieurs comorbidités augmentant le risque de forme sévère de COVID-19 (par ex., IMC ≥ 30 kg/m², maladie pulmonaire chronique, diabète de type 2, maladie cardiovasculaire et maladie rénale chronique).

Les résultats d'efficacité sont basés sur une période d'inclusions qui a eu lieu au moment où les souches classées comme variants préoccupants ou variants d'intérêt circulaient principalement dans les deux pays (États-Unis et Mexique) où l'étude a été menée. Les données de séquençage étaient disponibles pour 61 des 77 cas du critère d'évaluation principal (79 %). Parmi ceux-ci, 48 sur 61 (79 %) ont été identifiés comme des variants préoccupants ou des variants d'intérêt. Les variants préoccupants les plus fréquemment identifiés étaient : Alpha avec 31/61 cas (51 %), Bêta (2/61 cas, 4 %) et Gamma (2/61 cas, 4 %), alors que les variants d'intérêt les plus fréquents étaient Iota avec 8/61 cas (13 %) et epsilon (3/61 cas, 5 %).

Étude 2 (2019nCoV-302)

L'étude 2 est une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours, menée chez des participants âgés de 18 à 84 ans au Royaume-Uni. Lors de l'inclusion, les participants ont été stratifiés selon leur âge (18 à 64 ans ou 65 à 84 ans) et ont été randomisés afin de recevoir Nuvaxovid ou le placebo. L'étude a exclu les participants sévèrement immunodéprimés en raison de leur état clinique ; atteints d'un cancer traité par chimiothérapie ; ayant une maladie auto-immune ; ayant reçu un traitement chronique immunosuppresseur, des immunoglobulines ou des produits dérivés du sang dans les 90 jours précédents ; présentant un trouble de la coagulation ou sous anticoagulants ; ayant des antécédents de réaction allergique et/ou d'anaphylaxie ; les femmes enceintes ; ou les participants ayant un antécédent de diagnostic de COVID-19 biologiquement confirmé. Des participants présentant une maladie stable sur le plan clinique, définie comme une maladie ne nécessitant pas de changement significatif de traitement ou une hospitalisation en raison de l'aggravation de la maladie au cours des 4 semaines précédant l'inclusion ont été inclus. Les participants présentant une infection connue stable par le VIH, le virus de l'hépatite C (VHC) ou le virus de l'hépatite B (VHB) n'étaient pas exclus de l'inclusion.

L'inclusion s'est achevée en novembre 2020. Les participants sont suivis jusqu'à 12 mois après le schéma de primovaccination afin d'évaluer la sécurité et l'efficacité contre la COVID-19.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (PP-EFF) comprenait 14 039 participants ayant reçu Nuvaxovid (n = 7 020) ou le placebo (n = 7 019), à raison de deux doses (dose 1 le Jour 0 ; dose 2 après une médiane de 21 jours [IIQ : 21 - 23], extrême 16 - 45), n'ayant pas présenté de déviation majeure au protocole et n'ayant eu aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la deuxième dose.

Les données démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo. Dans la population d'analyse PP-EFF, chez les participants ayant reçu Nuvaxovid, l'âge médian était de 56,0 ans (extrême : 18 à 84 ans) ; 72 % (n = 5 067) étaient âgés de 18 à 64 ans et 28 % (n = 1 953) étaient âgés de 65 à 84 ans ; 49 % étaient des femmes ; 94 % étaient Caucasiens, 3 % étaient asiatiques, 1 % avaient plusieurs origines ethniques,

< 1 % étaient Afro-américains et < 1 % étaient hispaniques ou latino-américains ; 45 % présentaient au moins une comorbidité.

Tableau 3. Analyse de l'efficacité vaccinale contre la COVID-19 : cas confirmés par PCR survenus à partir de 7 jours après la deuxième dose – (population PP-EFF) : étude 2 (2019nCoV-302)

Sous-groupe	Nuvaxovid			Placebo			% d'efficacité vaccinale (IC à 95 %)
	Participants N	Cas de COVID-19 n (%)	Taux d'incidence par année pour 1 000 personnes ¹	Participants N	Cas de COVID-19 n (%)	Taux d'incidence par année pour 1 000 personnes ¹	
Critère d'évaluation principal de l'efficacité							
Tous les participants	7 020	10 (0,1)	6,53	7 019	96 (1,4)	63,43	89,7 % (80,2 ; 94,6) ^{2,3}
Analyses par sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité							
Âge de 18 à 64 ans	5 067	9 (0,2)	12,30	5 062	87 (1,7)	120,22	89,8 % (79,7 ; 94,9) ²
Âge de 65 à 84 ans	1 953	1 (0,10) ²	---	1 957	9 (0,9) ²	---	88,9 % (20,2 ; 99,7) ⁴

1 Taux moyen d'incidence de la maladie par an pour 1 000 personnes.

2 D'après un modèle log-linéaire de survenue utilisant une régression de Poisson modifiée avec une fonction de lien logarithmique, avec le groupe de traitement et la strate (tranche d'âge et région regroupée) comme effets fixes et variance d'erreur robuste [Zou 2004].

3 Critère d'évaluation principal de l'efficacité atteint pour la réussite avec une limite inférieure de l'intervalle de confiance (LIIC) > 30 %, l'efficacité a été confirmée lors de l'analyse intermédiaire.

4 Basé sur le modèle de Clopper-Pearson (en raison du faible nombre d'événements), les IC à 95 % ont été calculés par la méthode binomiale exacte de Clopper-Pearson ajustée selon la durée totale de surveillance.

Ces résultats sont basés sur une période d'inclusions qui a eu lieu au moment où le variant B.1.17 (Alpha) circulait au Royaume-Uni. L'identification du variant alpha était basée sur l'échec de la cible du gène S par PCR. Les données étaient disponibles pour 95 des 106 cas du critère d'évaluation principal (90 %). Parmi ceux-ci, 66/95 cas (69 %) ont été identifiés comme étant dus au variant Alpha, et les autres cas étaient classés en non-Alpha.

Aucun cas de forme sévère de la COVID-19 n'a été rapporté chez les 7 020 participants ayant reçu Nuvaxovid par rapport à 5 cas de formes sévères de la COVID-19 rapportés chez les 7 019 participants ayant reçu le placebo dans la population d'analyse PP-EFF.

Sous-étude d'administration concomitante d'un vaccin homologué contre la grippe saisonnière

Dans l'étude, 431 participants ont été vaccinés concomitamment par des vaccins inactivés contre la grippe saisonnière ; 217 participants à cette sous-étude ont reçu Nuvaxovid et 214 ont reçu le placebo. Les données démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo. Dans la population d'analyse de l'immunogénicité selon le protocole (per-protocol immunogenicity, PP-IMM), chez les participants ayant reçu Nuvaxovid (n = 191), l'âge médian était de 40 ans (intervalle : 22 à 70 ans) ; 93 % (n = 178) étaient âgés de 18 à 64 ans et 7 % (n = 13) étaient âgés de 65 à 84 ans ; 43 % étaient des femmes ; 75 % étaient Caucasiens, 23 % avaient plusieurs origines ethniques ou étaient issus de minorités ethniques ; et 27 % présentaient au moins une comorbidité. La coadministration n'a pas entraîné de changement de réponse

immunitaire du vaccin contre la grippe, mesurée par un test d'inhibition de l'hémagglutination (IHA). Une réduction de 30 % de la réponse anticorps de Nuvaxovid a été observée, telle que mesurée par un dosage des IgG anti-protéine Spike, avec des taux de séroconversion similaires à ceux des participants qui n'avaient pas reçu concomitamment le vaccin contre la grippe (voir rubrique 4.5 et rubrique 4.8).

Étude 3 (2019nCoV-501)

L'étude 3 est une étude de phase 2a/b, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours, menée chez des participants séronégatifs pour le VIH, âgés de 18 à 84 ans et chez des personnes vivant avec le VIH (PVVIH) âgées de 18 à 64 ans en Afrique du Sud. Les PVVIH étaient stables sur le plan clinique (sans infections opportunistes), recevaient un traitement antirétroviral hautement actif et stable et présentaient une charge virale du VIH-1 < 1 000 copies/ ml.

L'inclusion s'est achevée en novembre 2020.

La population de l'analyse principale de l'efficacité (PP-EFF) comprenait 2 770 participants ayant reçu Nuvaxovid (n = 1 408) ou le placebo (n = 1 362), à raison de deux doses (dose 1 le Jour 0 ; dose 2 le Jour 21), n'ayant pas de déviation majeure au protocole et n'ayant aucun signe d'infection par le SARS-CoV-2 jusqu'à 7 jours après la deuxième dose.

Les données démographiques à l'inclusion étaient équilibrées entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo. Dans la population d'analyse PP-EFF, chez les participants ayant reçu Nuvaxovid, l'âge médian était de 28 ans (extrême : 18 à 84 ans) ; 40 % étaient des femmes ; 91 % étaient Afro-américains, 2 % étaient Caucasiens, 3 % avaient plusieurs origines ethniques, 1 % étaient asiatiques et 2 % étaient hispaniques ou latino-américains ; et 5,5 % étaient séropositifs pour le VIH.

Au total, l'analyse complète du critère d'évaluation principal de l'efficacité regroupait 147 cas de COVID-19 aux symptômes légers, modérés ou sévères, parmi tous les participants adultes, séronégatifs (pour le SARS-CoV-2) à l'inclusion (population d'analyse PP-EFF), dont 51 cas (3,62 %) avaient reçu Nuvaxovid et 96 cas (7,05 %) avaient reçu le placebo. Cette analyse a montré une efficacité du vaccin Nuvaxovid de 48,6 % (IC à 95 % : 28,4 ; 63,1).

Ces résultats sont basés sur une période d'inclusions qui a eu lieu au moment où le variant B.1.351 (bêta) circulait en Afrique du Sud.

Population âgée

Nuvaxovid a été évalué chez des individus âgés de 18 ans et plus. L'efficacité de Nuvaxovid chez les sujets âgés (≥ 65 ans) était en cohérence avec celle observée chez les sujets adultes plus jeunes (18 à 64 ans).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Nuvaxovid dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique en prévention de la COVID-19 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Autorisation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues. L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Sans objet.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, de tolérance locale et de toxicologie sur la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Génotoxicité et carcinogénicité

Des études de génotoxicité *in vitro* ont été menées avec l'adjuvant Matrix-M. Il a été démontré que l'adjuvant est non génotoxique. Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée. Aucune carcinogénicité n'est anticipée.

Toxicité pour la reproduction

Une étude de toxicologie sur le développement et la reproduction a été menée chez des rats femelles ayant reçu quatre doses intramusculaires (deux avant l'accouplement ; deux au cours de la gestation) de 5 microgrammes de protéine S recombinante de SARS-CoV-2 (environ 200 fois plus que la dose humaine de 5 microgrammes sur une base ajustée selon le poids) avec 10 microgrammes d'adjuvant Matrix-M (environ 40 fois plus que la dose humaine de 50 microgrammes sur une base ajustée selon le poids). Aucun effet indésirable lié au vaccin n'a été observé sur la fertilité, la grossesse, l'allaitement ou le développement de l'embryon ou du fœtus et de la progéniture jusqu'au Jour 21 post-natal.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
Dihydrogénophosphate sodique monohydraté
Chlorure de sodium
Polysorbate 80
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

Adjuvant (Matrix-M)

Cholestérol
Phosphatidylcholine (dont all-rac- α -tocophérol)
Dihydrogénophosphate de potassium
Chlorure de potassium
Hydrogénophosphate disodique dihydraté
Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

Pour l'adjuvant : voir également rubrique 2.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ni dilué.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

9 mois entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière.

Le vaccin Nuvaxovid non ouvert s'est avéré stable jusqu'à 12 heures à 25 °C. La conservation à 25 °C n'est pas la condition de conservation ou de transport recommandée mais elle peut guider des décisions d'utilisation en cas d'écart temporaire de température au cours des 9 mois de conservation entre 2 °C et 8 °C.

Flacon entamé

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 6 heures entre 2 °C et 25 °C à compter du premier prélèvement à l'aide d'une aiguille jusqu'à l'administration.

D'un point de vue microbiologique, le vaccin doit être utilisé immédiatement après la première ouverture (premier prélèvement à l'aide d'une aiguille). S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
Ne pas congeler.

Conserver les flacons dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 ml de dispersion dans un flacon (verre de type I) avec un bouchon (caoutchouc de bromobutyle) et une bague en aluminium avec une capsule amovible en plastique bleu.

Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml

Présentation : 10 flacons multidoses.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions pour la manipulation et l'administration

Ce vaccin doit être manipulé par un professionnel de la santé en respectant les règles d'asepsie afin d'assurer la stérilité de chaque dose.

Préparation à l'utilisation :

- Le vaccin est fourni prêt à l'emploi.
- Le vaccin non ouvert doit être conservé entre 2 °C et 8 °C et maintenu dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
- Juste avant utilisation, sortez le flacon de vaccin de son emballage du réfrigérateur.
- Notez la date et l'heure de l'expiration sur l'étiquette de flacon. Utilisez dans les 6 heures suivant la première ponction.

Inspection du flacon :

- Faites doucement tourner le flacon multidose avant et entre chaque retrait de dose. Ne secouez pas.
- Chaque flacon multidose contient une dispersion incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente sans aucune particule visible.

- Inspectez visuellement le contenu du flacon pour vérifier l'absence de particules visibles et/ou de changement de couleur avant l'administration. N'administrez pas le vaccin en présence de ces signes.

Administration du vaccin :

- Le flacon contient un volume excédentaire afin de s'assurer qu'un maximum de dix (10) doses de 0,5 ml chacune puisse être prélevé.
- Chaque dose de 0,5 ml est prélevée à l'aide d'une aiguille et d'une seringue stériles et est administrée par injection intramusculaire, de préférence dans le deltoïde en haut du bras.
 - Ne mélangez pas le vaccin avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue.
 - Ne regroupez pas les résidus de vaccin provenant de plusieurs flacons.

Conservation après le premier prélèvement à l'aide d'une aiguille :

- Nuvaxovid ne contient pas de conservateur. Conservez le flacon ouvert entre 2 °C et 25 °C pendant un maximum de 6 heures après la première ponction, voir rubrique 6.3.

Élimination :

Jetez ce vaccin s'il n'est pas utilisé dans les 6 heures suivant la première ponction du flacon, voir rubrique 6.3.

- Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novavax CZ a.s.
Bohumil 138
Jevany, 28163
République tchèque

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/21/1618/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : JJ mois AAAA

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.