

Présidente : Dr Thérèse STAUB

Service National des Maladies Infectieuses

Vice-présidente : Dr Isabel de la FUENTE GARCIA

Expert permanent en infectiologie pédiatrique

Secrétaire : Dr Françoise BERTHET

Direction de la Santé,

Directeur adjoint

Membres :

Dr Armand BIVER

Société Luxembourgeoise de
Pédiatrie

Dr Jean FABER

Société Luxembourgeoise de
Pneumologie

Dr Carine FEDERSPIEL

Société Médicale
Luxembourgeoise de
Géronto-Gériatrie

Thibault FERRANDON

Fédération Luxembourgeoise
des Laboratoires d'Analyses
Médicales

Dr Véronique HEYMANS

Association des Médecins-
Dentistes

Dr Silvana MASI

Direction de la Santé,
Division de la Médecine
scolaire et de la santé des
enfants et adolescents

Dr Monique PERRIN

Laboratoire National de
Santé

Dr Jean-Claude SCHMIT

Direction de la Santé,
Directeur

Dr Jean-Paul SCHWARTZ

Cercle des Médecins
Généralistes

Dr Nguyen TRUNG NGUYEN

Laboratoire National de
Santé

Dr Anne VERGISON

Direction de la Santé,
Division de l'Inspection
sanitaire

Marcin WISNIEWSKI

Direction de la Santé,
Division de la Pharmacie et
des médicaments

Expert permanent :

Dr Vic ARENDT

Service national des maladies
infectieuses

**Recommandation du CSMI
Vaccin Nuvaxovid^R de Novavax contre la COVID-19**

Nuvaxovid^R, aussi connu sous le nom NVX-CoV2373, est un vaccin sous-unitaire recombinant à nanoparticules avec adjuvant (Matrix-M). Il est composé de la protéine de spicule (S) recombinante de SARS-CoV-2 purifiée et de l'adjuvant Matrix-M à base de saponine. Ces deux composants induisent des réponses immunitaires en lymphocytes B et T contre la protéine S.

Son indication est l'immunisation active pour prévenir la COVID-19 due au virus SARS-CoV-2 à partir de l'âge de 18 ans.

Il s'administre par voie intramusculaire de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras, en 2 doses de 0,5 ml chacune (5 µg), espacées de 28 jours.

Le résumé des caractéristiques du produit reprend toutes les informations utiles concernant ce vaccin et son utilisation.

Les présentes recommandations visent à préciser la place de Nuvaxovid dans le programme vaccinal et les conditions spécifiques d'administration de ce vaccin au niveau national, en particulier pour ce qui concerne :

- Les cas de doses supplémentaires (3^{ème} dose de primovaccination, dose d'optimisation ou dose de rappel)
- Les cas du recours à une vaccination hétérologue
- Les informations à prodiguer aux personnes vaccinées

Les cas d'infection intercurrente ou d'antécédent de COVID-19 ainsi que les cas d'interruption du schéma vaccinal suivent les recommandations spécifiques émises à ce sujet en janvier et février 2022.

Vaccin Nuvaxovid^R (NVX-CoV2373) de Novavax contre la COVID-19

I. Stratégie vaccinale et positionnement du vaccin dans cette stratégie

La stratégie de vaccination au Grand-Duché de Luxembourg est renseignée sous le lien suivant : [Vaccination - Coronavirus - Informations officielles - Luxembourg \(public.lu\)](https://public.lu/vaccination-coronavirus)

Le vaccin Nuvaxovid repose sur une technologie « classique » : il est composé de sous-unités protéiques, selon un principe utilisé depuis des décennies pour la production de vaccins tels que les vaccins contre la coqueluche, l'hépatite B, ou le Human papilloma virus (HPV).

Il se différencie ainsi des vaccins utilisés jusqu'à ce jour contre la COVID-19, qui reposent soit sur la technologie de l'ARN messager (Comirnaty, Spikevax), soit sur la technologie du vecteur viral (Vaxzevria, Janssen), et complète l'offre vaccinale déjà disponible pour les personnes âgées de 18 ans ou plus.

II. Données scientifiques et réglementaires

Données cliniques

La phase 1-2 en Australie a inclus 131 adultes, de 18 à 59 ans qui ont bénéficié deux injections à 21 jours d'écart, d'une dose de 5 µg ou 25 µg avec ou sans adjuvant MATRIX-M1 ou d'un placebo.

Quatre-vingt-trois personnes ont reçu un vaccin avec adjuvant, 25 un vaccin sans adjuvant et 23 un placebo. L'immunogénicité était évaluée à J35. La tolérance a été bonne. L'adjonction de l'adjuvant a entraîné une réponse immunitaire plus importante. La réponse immunitaire était supérieure à celle observée dans le sérum de convalescents.

La phase 2 s'est déroulée en Afrique du Sud entre août et novembre 2020, elle a inclus des personnes de 18 à 84 ans HIV négatives, et de 18 à 64 ans HIV positives stables (6%). Deux doses de vaccin comportant 5 µg de protéine S et un adjuvant MATRIX-M1 ou un placebo ont été administrées à 21 jours d'intervalle. 6324 participants ont été suivis, 4387 ont bénéficié d'au moins une dose de vaccin. Trente pourcent des personnes étaient séropositives pour SARS-CoV-2 à la ligne de base. Parmi les 2684 personnes séronégatives, 15 cas de COVID-19 sont survenus dans le groupe vacciné contre 29 dans le groupe placebo, représentant une efficacité de 49,4 %, cette efficacité étant de 60,1 % chez les personnes HIV négatives. Quarante et une souches de SARS-CoV-2 ont été séquencées, 38 (92,7%) étaient B.1.351. L'efficacité vaccinale contre le variant B.1.351 était de 51 % parmi les personnes HIV négatives. Le suivi a été effectué jusqu'à 6 mois, une consultation par téléphone étant prévue à 12 mois. Les effets secondaires locaux étaient peu importants, les effets secondaires systémiques comportaient des céphalées, des myalgies et de la fatigue.

La phase 3 a été réalisée en Grande Bretagne dans 33 sites entre septembre et novembre 2020. Les personnes incluses de 18 à 84 ans recevaient deux doses de vaccin dosé à 5 µg ou un placebo à 21 jours d'intervalle. Les cas de COVID-19 survenus au moins 7 jours après la deuxième dose ont été comparés dans les 2 groupes. 15.187 personnes ont été randomisées, 14.039 incluses dans l'évaluation de l'efficacité. 27,9 % des personnes avaient 65 ans ou plus et 44,6% avaient une comorbidité. Dix cas de COVID-19 sont survenus dans le groupe vaccin contre 96 dans le groupe placebo. L'efficacité était de 89,7 % et de 88,9 % chez les 65 ans et plus. Dans les 10 cas observés dans le groupe vaccinal, il n'y avait pas de cas grave. Parmi les 96 cas survenus dans le groupe placebo, 5 cas furent graves. L'efficacité contre le variant B.1.1.7 était de 86,3 % et de 96,4 % contre les variants autres que le B.1.1.7.

Des effets secondaires sont notés chez 57,6 % des personnes dans le groupe vaccin contre 17,9% dans le groupe placebo après la première dose, 79,6% contre 16,4 % après la seconde dose. Les effets secondaires locaux sont une douleur et une sensibilité. Les effets secondaires systémiques sont présents chez 45,7% des personnes vaccinées après la première dose contre 36,3 % dans le groupe placebo et chez 64 % après la seconde dose contre 30 % dans le groupe placebo. Les effets

secondaires systémiques comportent des céphalées, des myalgies, une fatigue peu sévère. Ces effets secondaires surviennent plus fréquemment chez le sujet jeune que chez les personnes de 65 ans et plus. La fièvre était présente chez 2 % des personnes après la première dose, 4 % après la deuxième dose. Un cas de myocardite est survenu 3 jours après la deuxième dose mais son étiologie ne semble pas liée au vaccin (étiologie probablement virale). Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie. Deux décès sont survenus liés au COVID-19, un dans chaque groupe, celui dans le groupe vacciné a eu lieu 7 jours après la première dose.

Il n'y a pas de données d'efficacité contre le variant Omicron, les études cliniques ayant été clôturées avant l'apparition de ce variant.

Données réglementaires

Le vaccin Nuvaxovid dispose d'une autorisation de mise sur le marché conditionnelle en Europe depuis le 20 décembre 2021.

Le résumé de caractéristiques du produit (RCP) du Nuvaxovid dans sa version actuelle se trouve dans le registre des médicaments autorisés dans l'UE, disponible sous le lien [Union Register of medicinal products - Public health - European Commission \(europa.eu\)](https://ec.europa.eu/medicines/human/EPAR/nuvaxovid/nuvaxovid.htm), sous appellation « *Nuvaxovid* » et sous rubrique « *Annexes* » dans la mise à jour la plus récente.

III. Spécificités nationales / déviations du RCP

1. Indications thérapeutiques et posologie

Le vaccin Nuvaxovid peut être utilisé pour la vaccination de l'adulte de 18 ans ou plus contre la COVID-19, selon un schéma de primovaccination à 2 doses de 5 µg de protéine Spike recombinante et 50 µg d'adjuvant Matrix-M (0,5 ml), espacées de 28 jours.

Il peut en outre être utilisé :

- En 3^{ème} dose dans le cadre d'une primovaccination (par Nuvaxovid) des personnes immunodéprimées, des personnes bénéficiant d'une greffe d'organe et les personnes sous dialyse rénale (recommandations du CSMI de décembre 2021 et de janvier 2022), selon un schéma à 0, 28 et 84 jours (0, 4 et 12 semaines) ;
- En dose d'optimisation après une dose unique du vaccin COVID-19 Vaccine Janssen, à partir de 28 jours après la vaccination par COVID-19 Vaccine Janssen (recommandations du CSMI d'octobre 2021) ;
- En dose de rappel homologue pour toutes les personnes bénéficiant d'une primovaccination complète par Nuvaxovid, à partir de 4 mois après la dernière dose (recommandations du CSMI de décembre 2021 et janvier 2022) ;
- En dose de rappel hétérologue pour toute personne ayant présenté des effets indésirables médicalement significatifs après une primovaccination par vaccin à ARNm ou à vecteur viral ;

Le recours au vaccin Nuvaxovid est autorisé dans le cadre d'un schéma vaccinal hétérologue (« mix-and-match »), et en particulier (recommandations du CSMI de juillet 2021 et janvier 2022) :

- Chez les personnes ayant entrepris un schéma vaccinal par Vaxzevria, y compris chez les personnes qui, à la suite d'une 1^{ère} dose de vaccin Vaxzevria, ont présenté un syndrome thromboembolique profond avec thrombopénie ;
- Chez les personnes ayant présenté une myocardite ou une péricardite, ou un autre effet indésirable grave, suite à l'administration d'une 1^{ère} dose de vaccin à ARNm.

Dans les autres situations, le CSMI recommande de privilégier le recours à un schéma vaccinal homologue, pur autant que la disponibilité vaccinale le permette.

En cas d'infection à SARS-CoV-2 au cours des 6 mois qui précèdent la vaccination, ou en cas d'infection intercurrente, l'administration du Nuvaxovid suit un schéma analogue au schéma recommandé par le CSMI en janvier 2022 pour les vaccins à ARNm.

En cas d'interruption du schéma vaccinal, le schéma sera poursuivi au stade où il avait été interrompu, sans qu'il soit nécessaire de recommencer la primovaccination (recommandations du CSMI de février 2022).

En l'absence de données relatives à la sécurité de ce vaccin chez la femme enceinte, le CSMI recommande d'utiliser un vaccin à ARNm pour la primovaccination et la vaccination de rappel chez la femme enceinte.

2. Contre-indications, mise en garde et précautions d'emploi

Des antécédents de réaction anaphylactique à l'un des composants de ce vaccin constituent une contre-indication à son utilisation.

Pour les personnes ayant présenté des antécédents de réactions allergiques sévères ou une réaction urticarienne localisée sans symptômes systémiques à la 1^{re} dose de Nuvaxovid, le CSMI recommande que la 2^e dose du vaccin requiert un environnement sécurisé et une surveillance de 15 min. Il est recommandé de mettre à disposition de toute personne vaccinée une information relative aux symptômes à surveiller après la vaccination et à la notification des effets indésirables. Un document a été préparé à cet effet.

En outre, il est capital de rappeler que la durée de la protection conférée par le vaccin n'est pas établie à ce jour et qu'il est possible que les personnes vaccinées ne soient pas toutes protégées. Le respect des gestes barrière reste donc indispensable pour toute personne vaccinée.

En cas de :	Attitude recommandée par CSMI
Coagulopathies hémorragiques congénitales	
Hémophilie ou maladie de Von Willebrand sévère	Prophylaxie par facteur de coagulation, selon protocole établi avec le médecin traitant Précautions additionnelles*
Thrombopénie	
PTI stable avec plaquettes >20 G/L	Aiguille fine (23G ou 25G) Compression pendant au moins 2 minutes
PTI instable ou plaquettes	Sursoir au vaccin
Thrombopénies congénitales ou thrombopathies	Exacyl (solution buvable) 1g 3x/j +/- prophylaxie établie par le médecin traitant
Traitements anticoagulants	
Anti-vitaminique K (AVK)	Résultat du dernier INR sous la limite supérieure de la zone thérapeutique Aiguille fine (23G ou 25G) Compression pendant au moins 2 minutes
Anticoagulants oraux (apixaban, dabigatran, rivaroxaban)	Aiguille fine (23G ou 25G) Compression pendant au moins 2 minutes
Héparine (Calciparine) et héparines de bas poids moléculaire	Aiguille fine (23G ou 25G) Compression pendant au moins 2 minutes

Traitements anti-agrégants	
ASA à faible dose	Pas de précaution particulière
Plavix, Brilique, etc.	Aiguille fine (23G ou 25G) Compression pendant au moins 2 minutes

* Voir à ce sujet : NHS St Georges University Hospitals. Intramuscular injection in patients with bleeding disorders: Guidance for patients and clinicians. <https://www.stgeorges.nhs.uk/wp-content/uploads/2020/12/Guidance-on-the-COVID-vaccine-for-people-with-bleeding-disorders.pdf>

3. Interactions médicamenteuses

Le CSMI recommande de respecter un délai de 14 jours entre l'administration d'un autre vaccin et Nuvaxovid, sauf en cas d'urgence.

Bien que l'administration concomitante d'un vaccin inactivé contre la grippe induit une réponse plus faible en anticorps de liaison dirigés contre le SARS-CoV-2, le CSMI avise favorablement la co-administration d'un vaccin contre la COVID-19 et d'un vaccin contre la grippe saisonnière (v. recommandations d'octobre 2021).

Le CSMI recommande de reporter la vaccination d'au moins 90 jours chez les personnes ayant bénéficié d'anticorps monoclonaux dans le cadre du traitement contre la COVID-19, afin d'éviter l'interférence de ce traitement avec la réponse immunitaire induite par le vaccin.

Cette recommandation a été préparée par le Dr Thérèse Staub. Elle a été discutée en séance du CSMI le 8 février 2022 puis amendée et validée par voie électronique par les membres le 22 février 2022. Elle a été complétée par quelques précisions validées par la Présidente et la vice-présidente en date du 25 février. Cette recommandation se fonde sur les informations disponibles à la date de sa validation et est susceptible d'être modifiée en fonction de l'évolution des connaissances.

Références :

European Medicines Agency. CHMP assessment report. Nuvaxovid 2022 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf].

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

Toback S, Galiza E, Cosgrove C, Galloway J, Goodman AL, Swift PA, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a COVID-19 vaccine (NVX-CoV2373) co-administered with seasonal influenza vaccines: an exploratory substudy of a randomised, observer-blinded, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2022 Feb; 10(2): 167–179.

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

Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021 Sep 23; 385(13):1172–1183. Doi:10.1056/NEJMoa2107659.

Shinde V, bhikha S, Hoosain Z et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 2021 May 20;384(20): 1899–1909. Doi:10.1056/NEJMoa2103055.