

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 12 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 12 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 âgés de moins de 12 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 par dose, 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

Participants âgés de 18 ans et plus

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 toute dose de Nuvaxovid (n = 20 055) ou de placebo (n = 10 561), 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.

Adolescents âgés de 12 à 17 ans

La sécurité d'emploi de Nuvaxovid a été évaluée chez des adolescents dans le cadre d'une analyse intermédiaire de la partie d'expansion pédiatrique d'une étude de phase 3, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours (étude 2019nCoV-301). Les données sur la sécurité d'emploi ont été recueillies aux États-Unis chez 2 232 participants âgés de 12 à 17 ans, avec ou sans signe d'infection antérieure par le SARS-CoV-2, ayant reçu au moins une dose de Nuvaxovid (n = 1 487) ou de placebo (n = 745). Les données démographiques étaient similaires entre les participants ayant reçu Nuvaxovid et ceux ayant reçu le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient une sensibilité au site d'injection (71 %), une douleur au site d'injection (67 %), des maux de tête (63 %), des myalgies (57 %), de la fatigue (54 %), un malaise (43 %), des nausées ou vomissements (23 %), des arthralgies (19 %), un gonflement au site d'injection (19 %), de la pyrexie (17 %) et une rougeur au site d'injection (17 %). Comparativement aux adultes, la fièvre a été observée plus fréquemment chez les adolescents de 12 à 17 ans, et a été avérée comme très fréquente après la deuxième dose chez les adolescents. 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.

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).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables au cours des essais cliniques sur Nuvaxovid chez les personnes âgées de 12 ans et plus

| Classe de systèmes d'organes du MedDRA | Très fréquent ($\geq 1/10$) | Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) |
|---|--------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Affections hématologiques et du système lymphatique | | | Lymphadénopathie |
| Affections du système nerveux | Maux de tête | | |
| Affections vasculaires | | | Hypertension ^d |
| 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 ^c 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).

d L'hypertension n'a pas été rapportée dans la population adolescente de l'étude clinique.

e Comparativement aux adultes, la pyrexie a été observée plus fréquemment chez les adolescents de 12 à 17 ans, et a été avérée comme très fréquente après la deuxième dose chez les adolescents.

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, avec une étude principale chez les adultes menée chez des participants âgés de 18 ans et plus aux États-Unis et au Mexique et une expansion pédiatrique réalisée chez des participants âgés de 12 à 17 ans aux États-Unis.

Participants âgés de 18 ans et plus

Lors de leur inclusion dans l'étude principale chez les adultes, 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 en 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 %).

Efficacité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

L’efficacité et l’immunogénicité de Nuvaxovid chez les participants adolescents âgés de 12 à 17 ans a été évaluée aux États-Unis dans la partie d’expansion pédiatrique de l’étude 2019nCoV-301 de phase 3, multicentrique, randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée contre placebo, en cours. Au total, 1 799 participants affectés selon un ratio 2:1 pour recevoir deux doses de Nuvaxovid (n = 1 205) ou de placebo (n = 594) par injection musculaire à 21 jours d’intervalle constituaient la population d’efficacité per protocole. Les participants avec une infection confirmée ou une infection

antérieure par le SARS CoV-2 au moment de la randomisation n'étaient pas inclus dans l'analyse principale de l'efficacité.

L'inclusion des adolescents s'est achevée en juin 2021. Les participants seront suivis jusqu'à 24 mois après la deuxième dose afin d'évaluer la sécurité d'emploi, l'efficacité et l'immunogénicité contre la COVID-19. Après le recueil de données sur une période de suivi de la sécurité d'emploi de 60 jours, les premiers adolescents 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 COVID-19 était définie comme un premier épisode de COVID-19 léger, modéré ou sévère confirmée par PCR avec au moins l'un des symptômes prédéfinis au sein de chaque catégorie de sévérité. La COVID-19 légère était définie par de la fièvre, une toux nouvellement apparue ou au moins 2 ou plus symptômes supplémentaires de COVID-19.

Vingt cas de COVID-19 légers symptomatiques confirmés par PCR ont été observés (Nuvaxovid, n = 6 [0,5 %] ; placebo, n = 14 [2,4 %]), ce qui conduit à une estimation ponctuelle de l'efficacité de 79,5 % (IC à 95 % : 46,8 %, 92,1 %).

Au moment de cette analyse, le variant préoccupant Delta (lignées B.1.617.2 et AY) était le variant prédominant circulant aux États-Unis et représentait tous les cas pour lesquels les données de séquence étaient disponibles (11/20, 55 %).

Immunogénicité chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans

La réponse en anticorps neutralisant le SARS-CoV-2 14 jours après la dose 2 (Jour 35) a été analysée chez les participants adolescents séronégatifs pour la nucléoprotéine (NP) anti-SARS-CoV-2 et négatifs pour la PCR à l'inclusion. Les réponses en anticorps neutralisants ont été comparées avec celles observées chez les participants adultes séronégatifs et négatifs pour la PCR, âgés de 18 ans à 25 ans, dans l'étude principale chez les adultes (population d'immunogénicité per protocole [Per Protocol Immunogenicity, PP-IMM]), comme indiqué dans le Tableau 3. La non-infériorité exigeait que soient satisfaits les trois critères suivants : limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour le ratio de moyenne géométrique des titres (geometric mean titers, GMT) (GMT de 12 à 17 ans/GMT de 18 à 25 ans) > 0,67 ; estimation ponctuelle du ratio de GMT \geq 0,82 ; et la limite inférieure de l'IC bilatéral à 95 % pour la différence des taux de séroconversion (seroconversion rates, SCR) (SCR de 12 à 17 ans moins SCR de 18 à 25 ans) > -10 %. Ces critères de non-infériorité ont été atteints.

Tableau 3. Ratio ajusté de moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour le virus SARS-CoV-2 S de type sauvage déterminés par un test de microneutralisation au Jour 35, globalement et par tranche d'âge (population d'analyse PP-IMM)

| Test | Point temporel | Expansion pédiatrique (12 à 17 ans) N = 390 | Étude principale chez les adultes (18 à 25 ans) N = 416 | 12 à 17 ans versus 18 à 25 ans |
|---|------------------------------------|--|--|------------------------------------|
| | | GMT IC à 95 % ² | GMT IC à 95 % ² | GMR IC à 95 % ² |
| Microneutralisation (1/dilution) | Jour 35 (14 jours après la dose 2) | 3 859,6 (3 422,8 ; 4 352,1) | 2 633,6 (2 388,6 ; 2 903,6) | 1,46 (1,25 ; 1,71) ³ |

Abréviations : ANCOVA = analyse de covariance ; IC = intervalle de confiance ; GMR = ratio de GMT, défini comme le ratio de 2 GMT pour la comparaison de deux cohortes d'âge ; GMT = moyenne géométrique des titres ; LIdQ = limite inférieure de quantification ; MN = microneutralisation ; N = nombre de participants dans l'ensemble d'analyse PP-IMM spécifique au test dans chaque partie de l'étude avec une réponse non manquante à chaque visite ; PP-IMM = immunogénicité per protocole ; SARS-CoV-2 = coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère.

¹ Le tableau inclut uniquement les participants dans le groupe de vaccin actif.

² Une ANCOVA avec la cohorte d'âge comme effet principal et les anticorps neutralisants du test MN à l'inclusion comme covariable a été réalisée pour estimer le GMR. Les valeurs de réponse individuelle enregistrées comme étant inférieures à la LIQ ont été définies à la moitié de la LIQ.

³ Représente les populations (n1, n2) définies comme suit :

n1 = nombre de participants dans l'étude principale chez l'adulte (18 à < 26 ans) avec un résultat des anticorps neutralisants non manquant

n2 = nombre de participants dans l'expansion pédiatrique (12 à < 18 ans) avec un résultat des anticorps neutralisants non manquant

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 ou non 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 de façon continue; 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 4. 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 4 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 un 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'écarts temporaires 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 - 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 : 20 décembre 2021

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>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
212/2, Off SoliPoonawalla Road, Hadapsar, Pune - 411028, Maharashtra, Inde

Serum Institute of India Pvt. Ltd.
S. No. 105-110, Manjari BK, Tal -Haveli, Pune-412307, Maharashtra, Inde

SK Bioscience Co., Ltd., 150, Saneopdanji-gil,
Pungsan-eup, 36618, République de Corée

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

Compte tenu de la déclaration d'Urgence de Santé Publique de portée Internationale et afin d'assurer un approvisionnement rapide, ce médicament fait l'objet d'une dérogation limitée dans le temps permettant de s'appuyer sur des tests de contrôle des lots effectués dans le(s) site(s) enregistré(s) situés dans un pays tiers. Cette dérogation cesse d'être valable le 31 Mars 2022. La mise en œuvre des dispositions de contrôle des lots dans l'UE, incluant les modifications nécessaires des termes de l'autorisation de mise sur le marché, doit être achevée au plus tard le 31 Mars 2022.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

Libération officielle des lots

Conformément à l'article 114 de la Directive 2001/83/CE, la libération officielle des lots sera effectuée par un laboratoire d'État ou un laboratoire désigné à cet effet.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

| Description | Date |
|--|-----------------|
| Afin de garantir une qualité cohérente du produit tout au long de sa durée de conservation, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des informations complémentaires sur la stabilité du produit fini. | 31 janvier 2023 |
| Afin de garantir une qualité cohérente tout au long du cycle de vie du produit, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit se conformer de manière adéquate aux normes de référence et évaluer les limites de puissance du produit fini après l'obtention de nouvelles données. | 31 juillet 2022 |

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque dose contient 5 microgrammes de protéine Spike recombinante de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Adjuvant Matrix-M : fraction A et fraction C d'extrait de *Quillaja Saponaria* Molina

Excipients : hydrogénophosphate disodique heptahydraté, dihydrogénophosphate sodique monohydraté, hydrogénophosphate disodique dihydraté, chlorure de sodium, polysorbate 80, cholestérol, phosphatidylcholine (dont all-rac- α -tocophérol), dihydrogénophosphate de potassium, chlorure de potassium, et eau pour préparation injectable.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Dispersion injectable
10 flacons multidoses
Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

Lire la notice avant utilisation.



Pour plus d'informations, scannez ou consultez
www.NovavaxCovidVaccine.com

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 25 °C, utiliser dans les 6 heures.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novavax CZ a.s.

Bohumil 138, Jevany, 28163, République tchèque

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

EU/1/21/1618/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

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

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie intramusculaire

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 doses de 0,5 ml

6. AUTRES

À conserver au réfrigérateur.
Après la première ponction, à conserver entre 2 °C et 25 °C, utiliser dans les 6 heures.

Date:
Heure :

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Nuvaxovid dispersion injectable

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce vaccin car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Nuvaxovid et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Nuvaxovid ?
3. Comment Nuvaxovid est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nuvaxovid ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nuvaxovid et dans quels cas est-il utilisé

Nuvaxovid est un vaccin utilisé pour prévenir la COVID-19 causée par le virus SARS-CoV-2.

Nuvaxovid peut être administré aux personnes âgées de 12 ans et plus.

Le vaccin stimule le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) pour qu'il produise des anticorps et des globules blancs spécialisés qui agissent contre le virus, afin de protéger contre la COVID-19. Aucun des constituants de ce vaccin ne peut causer la COVID-19.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Nuvaxovid ?

Le vaccin ne doit jamais vous être administré :

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce vaccin (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Nuvaxovid si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique sévère ou engageant le pronostic vital après avoir reçu une autre injection de vaccin ou après avoir reçu Nuvaxovid dans le passé ;
- vous vous êtes déjà évanoui(e) après une injection à l'aide d'une aiguille ;
- vous avez une forte fièvre (supérieure à 38 °C) ou une infection sévère. Vous pouvez toutefois recevoir votre vaccin si vous avez une légère fièvre ou une infection des voies respiratoires supérieures légère telle qu'un rhume ;
- vous avez des problèmes de saignement, vous avez facilement des hématomes ou vous utilisez un médicament pour prévenir les caillots sanguins ;

- votre système immunitaire ne fonctionne pas correctement (immunodéficience) ou vous prenez des médicaments qui affaiblissent le système immunitaire (tels que de fortes doses de corticoïdes, d'immunosuppresseurs ou de médicaments anticancéreux).

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir Nuvaxovid.

Comme avec tout vaccin, le schéma complet de vaccination en 2 doses de Nuvaxovid peut ne pas conférer une protection complète à toutes les personnes vaccinées, et la durée de protection n'est pas encore établie.

Enfants

Nuvaxovid n'est pas recommandé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aucune information n'est actuellement disponible sur l'utilisation de Nuvaxovid chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

Autres médicaments et Nuvaxovid

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament ou vaccin.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de recevoir ce vaccin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Certains des effets indésirables de Nuvaxovid mentionnés à la rubrique 4 (Quels sont les effets indésirables éventuels ?) peuvent réduire temporairement votre capacité à conduire et à utiliser des machines (par exemple, si vous sentez que vous allez vous évanouir ou que vous êtes très fatigué[e]).

Ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas de machines si vous ne vous sentez pas bien après la vaccination. Attendez que les effets du vaccin aient disparu avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Nuvaxovid contient du sodium et du potassium

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol (39 mg) de potassium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans potassium ».

3. Comment Nuvaxovid est-il administré ?

Personnes âgées de 12 ans et plus

Nuvaxovid vous sera administré sous forme de deux injections distinctes de 0,5 ml.

Votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous injectera le vaccin dans un muscle, habituellement dans le haut du bras.

Il est recommandé de recevoir la deuxième dose de Nuvaxovid 3 semaines après votre première dose pour recevoir le schéma complet de ce vaccin.

Pendant et après chaque injection du vaccin, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère veillera sur vous pendant environ 15 minutes afin de surveiller les signes de réaction allergique.

Si vous manquez un rendez-vous pour votre deuxième injection de Nuvaxovid, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère. Si vous manquez une injection programmée, vous pourriez ne pas être entièrement protégé(e) contre la COVID-19.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce vaccin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. La plupart des effets indésirables disparaissent quelques jours après leur apparition. Si les symptômes persistent, contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

Comme avec les autres vaccins, vous pourrez ressentir une douleur ou une gêne au site d'injection ou vous pourrez y observer une rougeur et un gonflement. Cependant, ces réactions disparaissent généralement en quelques jours.

Consultez un médecin **en urgence** si vous présentez l'un des signes et symptômes suivants d'une réaction allergique :

- sensation de perte de connaissance ou d'étourdissement
- changements dans vos battements cardiaques
- essoufflement
- respiration sifflante
- gonflement des lèvres, du visage ou de la gorge
- urticaire ou éruption cutanée
- nausées ou vomissements
- douleur à l'estomac

Parlez à votre médecin ou infirmier/ère si vous développez tout autre effet indésirable. Ceux-ci peuvent inclure :

Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10) :

- maux de tête
- sensation de malaise (nausées) ou vomissements
- courbatures
- douleurs articulaires
- sensibilité ou douleur à l'endroit où l'injection est administrée
- sensation de grande fatigue ;
- sensation générale de malaise

Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10) :

- rougeur à l'endroit où l'injection est administrée
- gonflement à l'endroit où l'injection est administrée
- fièvre (> 38 °C)
- frissons
- douleur ou gêne dans le bras, la main, la jambe et/ou le pied (douleur dans les extrémités)

Peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 100) :

- grossissement des nodules lymphatiques
- tension artérielle élevée
- démangeaisons de la peau, éruption cutanée ou urticaire
- rougeur de la peau
- démangeaisons de la peau à l'endroit où l'injection est administrée

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration](#) décrit en [Annexe V](#) et inclure le numéro du lot s'il est disponible. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce vaccin.

5. Comment conserver Nuvaxovid ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère est responsable de la conservation de ce vaccin et de l'élimination en bonne et due forme de tout produit non utilisé.

Les informations relatives à la conservation, la date de péremption, l'utilisation et la manipulation sont présentées dans la rubrique destinée aux professionnels de la santé à la fin de la notice.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nuvaxovid

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

* 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*.

- Ce vaccin contient l'adjuvant Matrix-M. Les adjuvants sont des substances incluses dans certains vaccins pour accélérer, améliorer et/ou prolonger les effets protecteurs du vaccin. Chaque dose de 0,5 ml contient de l'adjuvant Matrix-M, fraction A (42,5 microgrammes) et fraction C (7,5 microgrammes) d'extrait de *Quillaia Saponaria* Molina.
- Les autres ingrédients (excipients) sont :
 - Hydrogénophosphate disodique heptahydraté
 - Dihydrogénophosphate sodique monohydraté
 - Hydrogénophosphate disodique dihydraté
 - Chlorure de sodium
 - Polysorbate 80
 - Cholestérol
 - Phosphatidylcholine (dont all-rac- α -tocophérol)
 - Dihydrogénophosphate de potassium
 - Chlorure de potassium
 - Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
 - Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
 - Eau pour préparation injectable

Comment se présente Nuvaxovid et contenu de l'emballage extérieur ?

- La dispersion est incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente (pH 7,2).
- 5 ml de dispersion dans un flacon avec un bouchon en caoutchouc et une capsule amovible bleue.
- Chaque flacon contient 10 doses de 0,5 ml.

- Présentation : 10 flacons multidoses.

Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {JJ mois AAAA}.

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce vaccin. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce vaccin devront être déposées.

L’Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce vaccin au moins chaque année et cette notice sera mise à jour si nécessaire.

Scannez le code avec un appareil mobile pour obtenir la notice dans différentes langues.



Ou visitez l’adresse URL : <https://www.NovavaxCovidVaccine.com>.

Autres sources d’informations

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

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l’UE/EEE sur le site Web de l’Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Administrez Nuvaxovid par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde du haut du bras, sous forme de deux doses à 3 semaines d’intervalle.

Traçabilité

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

Instructions pour la manipulation et l’administration

N’utilisez pas ce vaccin après la date de péremption indiquée sur l’étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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 au réfrigérateur (2 °C - 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 péremption sur l'étiquette du 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 le secouez pas.
- Chaque flacon multidose contient une dispersion incolore à légèrement jaune, limpide à légèrement opalescente.
 - 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 entamé entre 2 °C et 25 °C pendant un maximum de 6 heures après la première ponction.

Élimination :

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

Élimination :

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