

Déclaration du Comité consultatif (DCC) Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI)

Recommandations sur l'utilisation du vaccin
Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19

Publication : 17 février 2022

PROTÉGER LES CANADIENS ET LES AIDER À AMÉLIORER LEUR SANTÉ



Agence de la santé
publique du Canada

Public Health
Agency of Canada

Canada

PRÉAMBULE

Le Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) et un organisme consultatif externe qui donne à l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) des conseils indépendants, continus et à jour dans le domaine de la médecine, des sciences et de la santé publique liés aux questions de l'ASPC concernant l'immunisation.

En plus de la prise en compte du fardeau associé aux maladies et des caractéristiques vaccinales, l'ASPC a élargi le mandat du CCNI de façon à lui permettre d'inclure l'étude systématique des facteurs liés aux programmes dans la formulation de ses recommandations axées sur des données probantes. Cette initiative devrait aider le CCNI à prendre des décisions en temps opportun en ce qui a trait aux programmes de vaccination financés par les fonds publics à échelle provinciale et territoriale.

Les nouveaux facteurs que le CCNI devra examiner de façon systématique sont les suivants : économie, équité, éthique, acceptabilité et faisabilité. Les déclarations du CCNI ne nécessiteront pas toutes une analyse approfondie de l'ensemble des facteurs programmatiques. Même si l'étude systématique des facteurs liés aux programmes sera effectuée à l'aide d'outils fondés sur des données probantes afin de cerner les problèmes distincts susceptibles d'avoir une incidence sur la prise de décision pour l'élaboration des recommandations, seuls les problèmes distincts considérés comme étant propres au vaccin ou à la maladie pouvant être prévenue par un vaccin seront inclus.

La présente déclaration contient les conseils indépendants et les recommandations du CCNI, qui reposent sur les connaissances scientifiques les plus récentes et diffuse ce document à des fins d'information. Les personnes qui administrent le vaccin devraient également connaître le contenu de la monographie de produit pertinente. Les recommandations d'utilisation et les autres renseignements qui figurent dans le présent document peuvent différer du contenu de la monographie de produit rédigée par le fabricant du vaccin au Canada. Les fabricants ont fait homologuer les vaccins et ont démontré leur innocuité et leur efficacité potentielle lorsqu'ils sont utilisés conformément à la monographie de produit uniquement. Les membres du CCNI et les membres de liaison doivent se conformer à la politique de l'ASPC régissant les conflits d'intérêts, notamment déclarer chaque année les conflits d'intérêts possibles.

INTRODUCTION

Le vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19 est le premier vaccin à sous-unité de protéine recombinante contre la COVID-19 autorisé au Canada. Le 17 février 2022, l'utilisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax chez les adultes de 18 ans et plus a été autorisée par Santé Canada.

Les recommandations du CCNI sont conformes aux objectifs du Programme canadien d'immunisation contre la COVID-19, mis à jour en octobre 2021 :

- Permettre au plus grand nombre de Canadiens d'être vaccinés contre la COVID-19 et le plus rapidement possible, tout en veillant à ce que les populations à haut risque soient prioritaires.
- Réduire au minimum les maladies graves et les décès en général tout en préservant la capacité du système de santé.
- Réduire la transmission pour protéger les populations à haut risque.

Pour de plus amples renseignements sur les vaccins contre la COVID-19, voir le chapitre [Vaccin contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation](#).

MÉTHODOLOGIE

Les 14 décembre 2021, 25 janvier 2022 et 1^{er} février 2022, le CCNI a examiné les données probantes disponibles sur l'efficacité potentielle, l'immunogénicité et l'innocuité de l'utilisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax (y compris les données cliniques du fabricant dans la demande réglementaire auprès de Santé Canada et les ouvrages scientifiques publiés). Le CCNI a également examiné l'éthique, l'efficacité potentielle, la faisabilité et l'acceptabilité (EEFA) en ce qui a trait à l'utilisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax dans le contexte actuel de la pandémie. Le 12 février 2022, le CCNI a approuvé ses recommandations sur l'utilisation de ce vaccin chez les adultes de 18 ans ou plus.

Les recommandations du CCNI sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 sont disponibles dans le chapitre [Vaccin contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation](#).

Voir les [processus et procédures](#) du CCNI pour de plus amples renseignements sur le processus d'élaboration des recommandations du CCNI.

ÉPIDÉMIOLOGIE

FARDEAU DE LA COVID-19

Le Canada fait face à une vague de la pandémie, alimentée principalement par le variant préoccupant (VP) Omicron qui échappe partiellement à l'immunité antérieure conférée par le vaccin contre la COVID-19 ou une infection antérieure par le SRAS-CoV-2. Bien que les données probantes suggèrent que les symptômes semblent moins sévères dans l'ensemble, la transmissibilité de cette souche a entraîné une activité de la maladie qui a dépassé celle des

vagues précédentes. Les données actuelles suggèrent que les vaccins contre la COVID-19 offrent une protection réduite contre l'infection symptomatique par le variant Omicron par rapport à celle offerte contre les souches/VP antérieurs, avec des cas d'infection chez les personnes de tous les groupes d'âge ayant reçu deux ou trois doses de vaccins à ARNm et d'autres contre la COVID-19. La protection vaccinale contre les maladies sévères et les hospitalisations attribuables à la COVID-19 a été plus durable que celle contre les infections symptomatiques et est plus élevée après une dose de rappel que chez les personnes qui n'ont terminé qu'une série primaire.

Pour obtenir les renseignements les plus récents sur l'épidémiologie de la COVID-19 au Canada, voir la [Mise à jour quotidienne sur l'épidémiologie de la COVID-19](#).

VACCIN

PRÉPARATION DONT L'UTILISATION EST APPROUVÉE AU CANADA

Le vaccin Nuvaxovid de Novavax consiste en une nanoparticule de protéine de spicule (S) recombinante du SRAS-CoV-2 purifiée et complète, administrée en coformulation avec l'adjuvant Matrix-M. Ce dernier est un nouvel adjuvant à base de saponine qui facilite l'activation des cellules du système immunitaire inné, ce qui augmente l'ampleur de la réponse immunitaire spécifique à la protéine S. Il a été utilisé dans les essais cliniques sur le vaccin Nuvaxovid de Novavax et dans des études préalables à l'homologation visant d'autres agents pathogènes mais il n'a jamais été utilisé auparavant dans un vaccin homologué.

Les caractéristiques du vaccin Nuvaxovid de Novavax actuellement autorisé au Canada sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques du vaccin Nuvaxovid de Novavax

Fabricant	Novavax
Date de l'autorisation au Canada	17 février 2022
Type de vaccin	Sous-unité de protéine recombinante (avec adjuvant)
Spécification du produit	Formulation pour adultes
Âge	18 ans et plus
Diluant	Aucun
Dose	0,5 ml (5 mcg de protéine de spicule recombinante SRAS-CoV-2)
Doses par flacon	10
Allergènes potentiels	Polysorbate 80
Adjuvant	Adjuvant Matrix-M (50 mcg)
Conditions d'entreposage	2 à 8 °C pendant un maximum de 6 mois. Ne pas congeler. Conserver les flacons dans la boîte extérieure afin de les protéger de la lumière.
Entreposage des flacons multidoses ouverts	2 à 25 °C pendant un maximum de 6 heures après la première perforation.

Pour obtenir les renseignements thérapeutiques complets du vaccin Nuvaxovid de Novavax, veuillez consulter le dépliant du produit ou l'information contenue dans la monographie de produit

autorisée par Santé Canada, disponible dans la [Base de données sur les produits pharmaceutiques](#).

DONNÉES DES ESSAIS CLINIQUES SUR LE VACCIN NUVAOXID DE NOVAVAX CONTRE LA COVID-19 EN TANT QUE SÉRIE PRIMAIRE

Le vaccin Nuvaxovid (NVX-CoV2373) de Novavax a été évalué dans le cadre de deux essais pivots de Phase 3 : 2019nCoV-301 mené aux États-Unis et au Mexique ⁽¹⁾ et 2019nCoV-302 mené au Royaume-Uni ⁽²⁾. L'efficacité potentielle du vaccin a également été évaluée dans un essai clinique de Phase 2a/b (2019nCoV-501) en Afrique du Sud ⁽³⁾. L'innocuité du vaccin NVX-CoV2373 a été évaluée à partir d'une analyse intermédiaire des données regroupées de cinq essais cliniques ⁽¹⁻⁵⁾ en cours menés en Australie, en Afrique du Sud, au Royaume-Uni, aux États-Unis et au Mexique. Au moment de l'analyse, 49 950 participants au total avaient reçu au moins une dose du vaccin NVX-CoV2373 (n=30 058) ou un placebo (n=19 892). La durée médiane du suivi était d'au moins 2 mois après l'administration de la deuxième dose, 66 % des sujets ayant effectué un suivi d'au moins 2 mois.

Dans tous les essais, les participants admissibles étaient des adultes âgés de 18 ans et plus qui étaient en bonne santé ou des personnes qui présentaient des affections médicales chroniques stables (y compris les personnes souffrant de maladies pulmonaires, rénales ou cardiovasculaires chroniques, de diabète sucré de type 2 ou d'une infection au virus de l'immunodéficience humaine [VIH] bien contrôlée). Les personnes ayant des antécédents connus d'infection au SRAS-CoV-2 ou à la COVID-19 confirmée en laboratoire, ou une immunosuppression connue ont été exclues.

Les participants adultes à l'étude ont été randomisés pour recevoir deux doses (5 µg par dose de 0,5 ml) du vaccin NVX-CoV2373 ou un placebo (0,5 ml de solution isotonique de chlorure de sodium) administrées à 21 jours (+ créneau de 7 jours) d'intervalle.

Ces essais ont été menés avant l'émergence des variants Delta et Omicron, et il n'existe que des données très limitées sur l'immunogénicité et aucune donnée sur l'efficacité potentielle/efficacité réelle pour démontrer quel niveau de protection le vaccin NVX-CoV2373 offre contre le variant Omicron.

EFFICACITÉ POTENTIELLE DES VACCINS

Le principal critère d'évaluation de l'efficacité potentielle dans tous les essais cliniques constituait l'efficacité potentielle du vaccin NVX-CoV2373 contre le premier épisode de COVID-19 symptomatique (légère, modérée ou sévère) confirmée par réaction en chaîne par polymérase (PCR) et apparaissant au moins 7 jours après la deuxième dose chez les participants séronégatifs pour l'infection par le SRAS-CoV-2 au départ.

Dans l'essai clinique 2019nCoV-301, les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin ont été analysées à l'aide de l'ensemble d'analyse de l'efficacité potentielle conforme au protocole composé de 25 452 participants (17 312 dans le groupe vacciné et 8 140 dans le groupe placebo). L'estimation de l'efficacité potentielle contre la maladie symptomatique de la COVID-19 confirmée par PCR et apparue au moins 7 jours après l'administration de la deuxième dose chez les participants séronégatifs pour l'infection par le SRAS-CoV-2 au départ était de 90,4 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 82,9 à 94,6 %), sur la base de l'identification de 77 cas :

14 cas dans le groupe vacciné (suivi de 64 jours) et 63 cas dans le groupe placebo (suivi de 58 jours). Tous les cas identifiés dans le groupe vacciné étaient bénins. Dans le groupe placebo, 49 cas légers, 10 cas modérés et 4 cas sévères ont été identifiés. L'estimation de l'efficacité potentielle par rapport au critère secondaire de prévention des cas de COVID-19 symptomatiques modérés ou sévères confirmés par PCR et débutant au moins 7 jours après la deuxième dose chez les participants n'ayant pas été précédemment infectés par le SRAS-CoV-2 était de 100 % (IC à 95 % : 87,0 à 100,0 %).

Dans l'essai clinique 2019nCoV-302, les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin ont été analysées à l'aide de l'ensemble d'analyse de l'efficacité potentielle par protocole composé de 14 039 participants (7 020 dans le groupe vaccin et 7 019 dans le groupe placebo). L'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin par rapport au critère d'évaluation primaire après un suivi médian après la 2^e dose de 54 et 56 jours dans les groupes placebo et vaccinés, était respectivement de 89,7 % (IC à 95 % : 80,2 à 94,6 %), sur la base de 10 cas dans le groupe vaccinal (1 cas léger et 9 modérés) et de 96 cas dans le groupe placebo (28 cas légers, 63 cas modérés et 5 cas sévères) et de 10 cas dans le groupe vacciné. L'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin contre la COVID-19 symptomatique modérée ou sévère confirmée par PCR et apparaissant au moins 7 jours après la deuxième dose chez les participants à l'étude séronégatifs au départ était de 86,9 % (IC à 95 % : 73,7 à 93,5 %). L'efficacité potentielle du vaccin contre l'infection symptomatique à la COVID-19 confirmée par PCR apparaissant après la première dose était de 57,1 % (IC à 95 % : -18,8 à 86,5 %) pour la période commençant 14 jours après la première dose, et de 83,4 % (IC à 95 % : 73,6 à 89,5 %) pour la période suivant 14 jours après la première dose jusqu'avant la deuxième dose. Comme la grande majorité des participants ont reçu la deuxième dose de l'intervention pendant la période de suivi de la surveillance pour l'identification des cas, cette dernière estimation de l'efficacité potentielle du vaccin après la première dose n'est pas uniquement attribuable à la première dose, et l'interprétation est difficile.

Les estimations de l'efficacité du vaccin contre l'infection à la COVID-19 symptomatique confirmée, apparaissant au moins 7 jours après la deuxième dose, par divers sous-groupes préalablement déterminés (p. ex., âge, sexe, race, ethnie, présence de comorbidités, statut à haut risque pour la COVID-19), étaient comparables à l'estimation de l'efficacité globale du vaccin.

Efficacité potentielle contre les variants préoccupants

La majorité des cas confirmés chez les participants à l'étude ont été identifiés à un moment où la souche originale du SRAS-CoV-2, le variant alpha ou bêta, était la souche prédominante en circulation dans la région géographique locale. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité potentielle et l'efficacité réelle du vaccin contre le variant Delta ou Omicron, bien qu'il existe des données d'immunogénicité limitées pour ces variants provenant de l'essai clinique sur les doses de rappel.

Dans une analyse a posteriori limitée au variant alpha, l'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin était de 93,6 % (IC à 95 % : 81,7 à 97,8 %) dans l'essai clinique 2019nCoV-301 et de 86,3 % (IC à 95 % : 71,3 à 93,5 %) dans l'essai clinique 2019nCoV-302. L'estimation de l'efficacité potentielle contre l'infection à la COVID-19 modérée ou sévère était de 83,8 % (IC à 95 % : 64,0 à 92,7 %) contre le variant alpha dans l'essai clinique 2019nCoV-302.

Dans l'essai clinique 2019nCoV-501 mené au moment où la souche bêta était la souche circulante prédominante en Afrique du Sud, les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin ont été analysées à l'aide de l'ensemble d'analyse de l'efficacité potentielle par protocole composé de 2 770 participants (1 408 dans le groupe vaccin et 1 362 dans le groupe placebo). L'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin contre l'infection à la COVID-19 symptomatique confirmée par PCR débutant 7 jours après la deuxième dose chez les participants séronégatifs au départ était de 48,6 % (IC à 95 % : 28,4 à 63,1 %), sur la base de 147 cas identifiés : 51 cas identifiés dans le groupe vacciné et 96 cas dans le groupe placebo. L'estimation de l'efficacité potentielle du vaccin contre l'infection à la COVID-19 symptomatique modérée ou sévère par PCR débutant 7 jours après la deuxième dose chez les participants séronégatifs au départ était de 37,6 % (IC à 95 % : 7,8 à 57,8 %), sur la base de 102 cas identifiés : 40 cas identifiés dans le groupe vacciné et 62 cas dans le groupe placebo.

IMMUNOGÉNÉICITÉ DES VACCINS

Les données probantes récentes suggérant que les anticorps neutralisants peuvent servir de corrélat de protection pour les vaccins contre le SRAS-CoV-2 chez l'humain évoluent ⁽⁶⁾. Toutefois, comme aucun corrélat de protection n'a été établi pour la COVID-19 à l'heure actuelle, on ne sait pas comment les réponses immunitaires rapportées sont liées à la prévention de l'infection ou de la maladie de la SRAS-CoV-2 ou à la capacité de transmettre l'infection à d'autres personnes. L'effet du VP et des doses de rappel sur l'association entre les anticorps neutralisants ou d'autres corrélats immunologiques potentiels et l'efficacité potentielle du vaccin n'a pas été décrit. Toutes les données probantes immunologiques à l'appui de l'efficacité potentielle des vaccins sont indirectes et ne peuvent être utilisées directement pour estimer l'efficacité potentielle.

Réponses immunitaires à médiation humorale

Ce vaccin induit des anticorps liants et neutralisants contre la protéine S du SRAS-CoV-2 ⁽⁵⁾. Les titres d'anticorps liants et neutralisants étaient légèrement inférieurs chez les participants âgés (65 ans et plus) par rapport aux participants plus jeunes (18 à 64 ans) après 2 doses, et étaient similaires dans les essais cliniques 2019nCoV-301 et 2019nCoV-302. Des anticorps de liaison et de neutralisation ont été induits par une dose de vaccin et stimulés par la deuxième dose de vaccin. Des réponses immunitaires maximales ont été observées le 35^e jour, soit 14 jours après la deuxième dose, avant de diminuer. Les anticorps étaient encore détectables jusqu'au jour 189, les anticorps neutralisants diminuant plus fortement que les anticorps liants, avec une chute d'environ 32 fois et 12 fois, respectivement, par rapport aux titres mesurés au jour 35 ⁽⁷⁾.

Réponses immunitaires à médiation cellulaire

Des réponses immunitaires à médiation cellulaire spécifiques à la protéine S du SRAS-CoV-2 ont été déclenchées 7 jours après l'administration de la première dose du vaccin et ont encore augmenté 7 jours après la deuxième dose. La caractérisation de ces réponses indique une réponse immunitaire à médiation cellulaire biaisée de type Th-1 ⁽⁴⁾.

Immunogénéicité d'une dose de rappel du vaccin Nuvaxovid de Novavax

Une dose de rappel du vaccin Nuvaxovid de Novavax administrée au moins 6 mois après la série primaire s'est révélée immunogène. Les tests de réactivité croisée ont montré une augmentation des niveaux d'anticorps inhibiteurs de liaison aux récepteurs IgG et hACE contre les VP, y

compris les variants Delta et Omicron, 7 jours après avoir reçu une dose de rappel comparativement à 7 jours après avoir reçu une deuxième dose ⁽⁷⁾.

ADMINISTRATION ET CALENDRIER DES VACCINS

Voir le Tableau 2 pour consulter le résumé des calendriers de vaccination pour les vaccins contre la COVID-19 autorisés.

Tableau 2. Calendrier de vaccination pour la série primaire, par vaccin contre la COVID-19, pour les personnes de 12 ans

Produit de vaccination	Calendrier de vaccination ^a	Indication de l'âge	Intervalle minimal	Intervalle autorisé	Intervalle recommandé par le CCNI ^b
Vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg)	Calendrier à 2 doses	12 ans et plus (Formulation de bouchon orange pour les 5 à 12 ans)	19 jours ^c	21 jours	8 semaines
Vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna	Calendrier à 2 doses	12 ans et plus	21 jours ^d	28 jours	8 semaines
Vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca	Calendrier à 2 doses	18 ans et plus	28 jours	De 4 à 12 semaines	Au moins 8 semaines
Vaccin de Janssen contre la COVID-19	Calendrier à 1 dose	18 ans et plus	S.O.	S.O.	S.O.
Vaccin Nuvaxovid de Novavax	Calendrier à 2 doses	18 ans et plus	21 jours ^e	3 semaines	8 semaines

^aLes personnes qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées devraient être vaccinées selon une série primaire de trois doses d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19.

^bLes données probantes émergentes indiquent que des intervalles plus longs entre la première et la deuxième dose des vaccins contre la COVID-19 entraînent une réponse immunitaire plus robuste et durable et une plus grande efficacité réelle du vaccin. Il est recommandé d'espacer de 8 semaines (ou d'au moins 8 semaines dans le cas du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca) afin d'obtenir une protection accrue grâce à un intervalle plus long tout en réduisant le risque d'infection attribuable à la protection conférée par une seule dose.

^cLa base de cet intervalle minimal est que la méthodologie conforme au protocole de l'essai clinique du vaccin Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech était de 19 à 23 jours.

^dLa base de cet intervalle minimal est qu'au cours de l'essai clinique sur le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna, la majorité des participants ont reçu la deuxième dose de 21 à 42 jours après la première, conformément au créneau prédéfini.

^eLa base de cet intervalle minimum est qu'au cours de l'essai clinique sur le vaccin Nuvaxovid de Novavax, la majorité des participants ont reçu la deuxième dose 21 jours + 7 jours après la première, conformément au créneau prédéfini.

INTERVALLE DE DOSAGE RECOMMANDÉ PAR LE CCNI POUR LA SÉRIE PRIMAIRE DE VACCINS CONTRE LA COVID-19

Les données probantes indiquent que des intervalles plus longs entre la première et la deuxième dose des vaccins contre la COVID-19 entraînent une réponse immunitaire plus robuste et durable et une plus grande efficacité réelle du vaccin. Les données probantes sur les vaccins à ARNm contre la COVID-19 dans les populations adultes indiquent qu'un intervalle entre les doses plus long, comme 8 semaines, par rapport à l'intervalle autorisé de 21 jours, améliore la réponse immunitaire et est associé à une plus grande efficacité réelle du vaccin qui peut durer plus longtemps. Une observation similaire a également été faite avec des intervalles plus longs pour le vaccin contre la COVID-19 d'AstraZeneca. Ces données sont conformes aux principes généraux de la vaccinologie ⁽⁸⁻¹⁰⁾ et devraient également s'appliquer aux vaccins à sous-unité de protéine recombinante contre la COVID-19.

Les intervalles recommandés par le CCNI entre les doses s'appliquent également aux calendriers de vaccination mixtes ([Tableau 2](#)). Pour les calendriers de vaccination mixtes contre la COVID-19, l'intervalle minimal entre les doses devrait être fondé sur l'intervalle minimal du produit utilisé pour la première dose (p. ex., le vaccin Nuvaxovid de Novavax devrait être proposé au minimum 19 jours après le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech [30 mcg]).

DOSES DE RAPPEL ET REVACCINATION

Le CCNI a recommandé qu'une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 autorisé soit proposée six mois ou plus après l'achèvement d'une série vaccinale primaire contre la COVID-19 aux adultes âgés de 18 ans et plus. Une dose de rappel devrait être administrée à certaines populations. Pour de plus amples renseignements sur les doses de rappel chez les adultes de 18 ans et plus, voir [les orientations mises à jour du CCNI sur les doses de rappel du vaccin contre la COVID-19 au Canada](#) et le chapitre sur [le vaccin contre la COVID-19 du Guide d'immunisation du Canada](#).

Bien que le terme « dose de rappel » soit utilisé, le CCNI continue de surveiller les données scientifiques émergentes pour établir si cette dose est effectivement une dose de rappel (pour stimuler la réponse anamnésique une fois que la protection a vraiment diminué), ou si elle devrait être considérée comme faisant partie de la série primaire (pour établir une réponse et une forte mémoire immunitaires). Le CCNI adaptera la terminologie en fonction des besoins.

Les données probantes indiquent que le vaccin Nuvaxovid de Novavax administré en tant que dose de rappel chez les adultes âgés de 18 ans et plus, environ 6 mois après la fin d'une série primaire à deux doses du vaccin Nuvaxovid de Novavax, est sûr et immunogène ⁽⁷⁾. Tandis qu'une augmentation progressive de la fréquence des événements de réactogénicité locaux et systématiques sollicités ait été observée avec chaque dose supplémentaire, la dose de rappel a été bien tolérée dans l'ensemble, la plupart des événements étant de nature légère à modérée et se résolvant rapidement. Une augmentation de la réactogénicité des troisièmes doses n'a pas été observée avec les vaccins à ARNm. Comme dans les études de rappel pour d'autres vaccins contre la COVID-19, la réponse immunitaire 2 semaines après la réception de la dose de rappel était supérieure à celle observée 2 semaines après la réception de la deuxième dose.

INTERCHANGEABILITÉ

Le vaccin Nuvaxovid de Novavax peut être utilisé dans une série primaire hétérologue (mixte) ou comme une dose de rappel dans une série primaire hétérologue, chez les personnes pour lesquelles un vaccin à ARNm contre la COVID-19 est contre-indiqué, inaccessible ou a été refusé.

Une série primaire hétérologue est une série primaire où plus d'un produit vaccinal contre la COVID-19 est utilisé (p. ex., les vaccins Pfizer-BioNTech [30 mcg] et Spikevax de Moderna [100 mcg] ou les vaccins Vaxzevria d'AstraZeneca et de Pfizer-BioNTech [30 mcg] pour une série primaire à 2 doses). Une série de primovaccination-rappel hétérologue est une série où la dose de rappel diffère du ou des produits du vaccin contre la COVID-19 utilisés dans la série primaire (p. ex., la série primaire du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca et le vaccin de rappel de Pfizer-BioNTech [30 mcg]).

Le consentement éclairé devrait comprendre une discussion sur les avantages et les risques, compte tenu des données limitées disponibles sur les calendriers mixtes avec le vaccin Nuvaxovid de Novavax et du fait que l'utilisation de ce vaccin en tant que dose de rappel n'est actuellement pas autorisée au Canada. En ce moment, il n'existe aucune donnée sur l'utilisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax dans une série mixte avec le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna ou de Janssen contre la COVID-19.

Série primaire hétérologue avec le vaccin Nuvaxovid de Novavax

Un essai randomisé contrôlé de Phase 2 (Com-COV2) a démontré que le vaccin Nuvaxovid de Novavax est sûr et immunogène lorsqu'il est utilisé comme une deuxième dose administrée 8 à 12 semaines après une première dose du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg) ou du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca. La réponse immunitaire liée à une série de vaccins Vaxzevria d'AstraZeneca/Nuvaxovid de Novavax était statistiquement supérieure à celle d'une série homologue du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca. Toutefois, la réponse immunitaire liée à une série des vaccins Comirnaty de Pfizer-BioNTech/Nuvaxovid de Novavax n'a pas satisfait aux critères de non-infériorité par rapport à une série homologue du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg)⁽¹¹⁾. Les réactions locales et systémiques sollicitées étaient similaires ou moins fréquentes chez les receveurs du vaccin Nuvaxovid de Novavax par rapport à ceux qui ont reçu une série homologue des vaccins Comirnaty de Pfizer-BioNTech ou Vaxzevria d'AstraZeneca.

Série de primovaccination-rappel hétérologue avec le vaccin Nuvaxovid de Novavax

Un essai randomisé contrôlé de Phase 2 (COV-BOOST) a démontré que le vaccin Nuvaxovid de Novavax administré en tant que dose de rappel environ 10 à 12 semaines après une série primaire homologue du vaccin d'AstraZeneca contre la COVID-19 ou Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech est sûr et immunogène⁽¹²⁾. Par rapport aux réponses après une dose de rappel homologue, le vaccin Nuvaxovid de Novavax a généré de meilleures réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire après une série primaire du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca et des augmentations relatives plus faibles des réponses immunitaires à médiation humorale et cellulaire qu'après une série primaire du vaccin Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech. Par rapport aux autres vaccins de rappel, le vaccin Nuvaxovid de Novavax a produit des augmentations relatives plus élevées des réponses immunitaires qu'une dose de rappel du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca mais des réponses immunitaires globalement plus faibles par rapport à une dose de rappel avec un vaccin à ARNm (Spikevax [100 mcg] de Moderna ou Comirnaty [30 mcg] de Pfizer-BioNTech) contre la COVID-19.

ADMINISTRATION SIMULTANÉE D'AUTRES VACCINS

Les données sur l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19 le même jour qu'un vaccin antigrippal sont limitées. Un sous-ensemble de participants (N = 431) à l'essai clinique 2019nCoV-302 a reçu un vaccin antigrippal le même jour que celui où ils ont reçu la première dose du vaccin Nuvaxovid de Novavax, et administré dans le muscle deltoïde opposé⁽¹³⁾. L'efficacité potentielle contre la COVID-19 symptomatique confirmée chez les participants âgés de 18 à 64 ans (n=402/431) dans la sous-étude était comparable à celle de l'étude principale [87,5 % (IC à 95 % : 0,2 à 98,4 %) par rapport à 89,8 % (IC à 95 % : 79,7 à 95,5 %), respectivement], avec trop peu de cas chez les adultes plus âgés (65 ans et plus) pour rapporter une estimation de l'efficacité potentielle (n=29/431). L'administration le même jour n'a entraîné aucune modification de la réponse immunitaire au vaccin antigrippal, bien qu'une réduction des réactions anticorps au vaccin Nuvaxovid de Novavax ait été notée. Après le premier jour de la vaccination, la fréquence des événements indésirables (ÉI) locaux et systémiques sollicités était plus élevée chez les personnes âgées de 18 à 64 ans ayant reçu à la fois le vaccin Nuvaxovid de Novavax et le vaccin antigrippal, par rapport à ceux ayant reçu le vaccin Nuvaxovid ou le vaccin antigrippal seul. Chez les adultes âgés d'au moins 65 ans, la fréquence des ÉI locaux et systémiques sollicités était plus faible chez les personnes ayant reçu le vaccin Nuvaxovid de Novavax et les vaccins antigrippaux par rapport à celles ayant reçu le vaccin antigrippal seul, mais comparable à celles ayant reçu le vaccin Nuvaxovid seul. Les ÉI étaient également plus faibles chez les adultes plus âgés que chez les personnes de 18 à 64 ans. Les fréquences des ÉI locaux et systémiques sollicités étaient similaires entre la sous-étude et l'étude principale après l'administration de la deuxième dose du vaccin Nuvaxovid de Novavax.

Le CCNI recommande actuellement que les vaccins à ARNm et à vecteur viral contre la COVID-19 puissent être administrés simultanément (c.-à-d., le même jour) ou à tout moment avant ou après les vaccins non liés à la COVID-19 (y compris les vaccins vivants et non vivants) pour les personnes âgées de 12 ans et plus. À l'heure actuelle, on ne sait pas si la réactogénicité des vaccins contre la COVID-19 est augmentée avec l'administration simultanée d'autres vaccins. Toutefois, aucun problème d'innocuité spécifique n'a été identifié à ce jour en fonction de l'utilisation en situation réelle.

Il existe de nombreuses données et expériences sur l'administration simultanée de vaccins non liés à la COVID-19 pour les vaccinations systématiques, ce qui comprend les vaccins recombinants sous-unitaires (p. ex., les vaccins contre l'hépatite B et le zona). Bien qu'une période d'attente minimale de précaution ne soit pas recommandée, la surveillance post-commercialisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax en est à ses débuts. L'administration de ce vaccin à lui seul pourrait aider à l'évaluation de tout effet secondaire suivant l'immunisation (ESSI) en empêchant une attribution erronée. Si les vaccins sont fournis simultanément, le consentement éclairé devrait donc inclure une discussion sur les avantages et les risques de l'administration simultanée de vaccins, compte tenu des données limitées disponibles sur l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax en même temps que d'autres vaccins.

Des études visant à évaluer l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration concomitante des vaccins contre la COVID-19 avec d'autres vaccins sont en cours.

Voir le chapitre [Calendrier d'administration des vaccins](#) dans le GCI, Partie 1 – Information clé sur l'immunisation pour obtenir d'autres renseignements généraux sur l'administration simultanée d'autres vaccins en général.

INNOCUITÉ DU VACCIN ET EFFETS SECONDAIRES^a SUIVANT L'IMMUNISATION

Dans l'ensemble, la vaccin Nuvaxovid de Novavax a été bien toléré. Les fréquences des événements locaux et systémiques sollicités rapportés sont fournies dans [l'annexe](#). Dans l'essai clinique 2019nCOV-301, les ÉI locaux et systémiques sollicités étaient plus élevés chez les jeunes adultes (18 à 64 ans) que chez les adultes âgés (65 ans ou plus). Pour les participants âgés de 65 ans et plus, la fréquence des réactions systémiques était similaire entre les groupes ayant reçu le vaccin Nuvaxovid de Novavax et ceux ayant reçu le placebo (32,61 % par rapport à 31,42 % respectivement), ces deux groupes étant inférieurs à ceux des participants âgés de 18 à 64 ans (49,77 % et 41,21 % respectivement).

Dans toutes les évaluations, le profil d'innocuité du vaccin Nuvaxovid de Novavax chez les participants séropositifs était similaire à celui observé chez les participants séronégatifs.

RÉACTIONS LOCALES SOLLICITÉES

Les réactions locales étaient très courantes, généralement d'une sévérité légère à modérée et se sont produites plus fréquemment après la deuxième dose. La médiane d'apparition des réactions locales sollicitées était de 1 à 2 jours après toute dose et les réactions se sont résolues après une médiane de 1 à 2 jours.

RÉACTIONS SYSTÉMIQUES SOLLICITÉES

Les ÉI systémiques étaient principalement de la fatigue, des maux de tête et des douleurs musculaires; ils étaient très fréquents et se sont produits plus souvent après la deuxième dose. Les événements locaux et systémiques sollicités de grade 3^b étaient fréquents (environ 1 % pour les réactions locales et plus de 2,5 % pour les réactions systémiques, et les réactions locales après la deuxième dose à 6,58 %), les événements de grade 4 étant peu fréquents (moins de 0,2 %). Dans l'ensemble, les personnes plus âgées ayant reçu le vaccin ont connu une fréquence plus faible d'événements de grades 3 et 4 que la cohorte plus jeune.

ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES GRAVES (ÉIG) ET AUTRES ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES (ÉI) D'INTÉRÊT

Les événements à issue fatale ont été rares, 21 décès ayant été signalés (13 dans le groupe vacciné et 8 dans le groupe placebo). L'incidence était similaire dans la cohorte plus jeune entre le groupe vacciné et le groupe placebo mais légèrement plus élevée dans le groupe vacciné dans la cohorte plus âgée. Les événements étaient pour la plupart conformes à la morbidité associée à l'âge et aux affections médicales sous-jacentes de la population étudiée et aucun n'a été lié au vaccin.

Aucun ÉI spécifique n'a conduit à l'interruption de l'étude. Les ÉI sévères (environ 1 %) ont été rarement signalés et étaient similaires entre le groupe vacciné et le groupe placebo. Les ÉIG, les ÉI faisant l'objet d'un suivi médical et les ÉI présentant un intérêt particulier étaient également

^aDes ÉI fréquents se produisent chez 1 % à moins de 10 % des personnes vaccinées. Des ÉI très fréquents surviennent chez 10 % ou plus des personnes vaccinées. Des ÉI peu fréquents se produisent chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinées. Des ÉI rares et très rares se produisent, respectivement, chez 0,01 % à moins de 0,1 % et chez moins de 0,01 % des sujets vaccinés.

^bLes ÉI peuvent être classés selon les niveaux de sévérité suivants : Grade 1 (léger), Grade 2 (modéré), Grade 3 (sévère), Grade 4 (potentiellement mortel)

similaires entre les groupes. Aucune réaction allergique grave n'a été signalée au cours de l'étude.

Des ÉIG de troubles hépatobiliaires ont été rapportés uniquement dans le groupe vacciné, chez les participants âgés de 18 à 64 ans, mais il a été déterminé que ces événements (n=12) n'étaient pas liés au vaccin. Il s'agissait principalement de signalements de cholécystite et de cholélithiase mais la majorité des personnes vaccinées qui ont vécu ces événements présentaient au moins un facteur de risque pour ces types de complications.

Myocardite et/ou péricardite après l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax

Des cas de myocardite et/ou de péricardite avaient été rapportés après l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax, y compris deux adolescents de sexe masculin qui ont eu une myocardite peu de temps après avoir reçu une deuxième dose de vaccin. Chez les deux sujets, l'évolution clinique était légère suivie d'une résolution complète et d'aucune séquelle ⁽¹⁴⁾. Les mécanismes d'action biologiques qui pourraient expliquer l'association de myocardite et/ou de péricardite survenant après la réception d'un vaccin contre la COVID-19 sont encore en cours d'enquête et les renseignements actuellement disponibles sont insuffisants pour déterminer un lien de causalité avec le vaccin. Il n'est pas clair si ces cas sont indicatifs d'un signalement en matière d'innocuité. Une surveillance de l'innocuité post-commercialisation est nécessaire pour établir s'il s'agit d'un ÉI d'intérêt associé au vaccin Nuvaxovid de Novavax.

La probabilité de détection d'ÉI très rares dans les essais cliniques est faible, compte tenu de la taille de la population des essais cliniques; par conséquent, une pharmacovigilance continue est essentielle et en cours.

Le CCNI continue à examiner les renseignements au fur et à mesure qu'ils sont disponibles et prendra les mesures appropriées, au besoin.

Voir la [Déclaration des effets secondaires suivant immunisation \(ESSI\) au Canada](#) et la [définition de cas de myocardite/péricardite](#) de la Brighton Collaboration pour de plus amples renseignements sur la façon de remplir et de soumettre les rapports de déclarations d'ESSI.

VACCINATION DE POPULATIONS PARTICULIÈRES

L'innocuité et l'efficacité potentielle du vaccin Nuvaxovid de Novavax n'ont pas été établies dans les populations suivantes :

- les personnes précédemment infectées par le SRAS-CoV-2;
- les personnes qui sont immunodéprimées en raison d'une maladie ou d'un traitement;
- les femmes enceintes ou qui allaitent;
- les personnes atteintes d'une maladie auto-immune.

Le consentement éclairé devrait inclure une discussion sur le fait que les données probantes sur l'utilisation du vaccin Nuvaxovid de Novavax dans ces populations sont actuellement limitées et que les données probantes sur le profil d'innocuité et l'efficacité réelle des vaccins à ARNm contre la COVID-19 dans ces populations s'accumulent basé sur l'utilisation en situation réelle d'un grand nombre de personnes. Le CCNI continuera de surveiller les données probantes et de mettre à jour les recommandations, au besoin.

Pour les personnes présentant une allergie grave au PEG (polyéthylène glycol) ou une réaction allergique grave antérieure à un vaccin à ARNm excluant l'administration des vaccins à ARNm, le vaccin Nuvaxovid de Novavax peut être le produit privilégié pour la vaccination, après consultation d'un allergologue ou d'un autre médecin compétent.

CONTRE-INDICATIONS ET PRÉCAUTIONS

Aucune réaction allergique immédiate sévère (p. ex., anaphylaxie) n'a été signalée après l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax dans le cadre des essais cliniques. Toutefois, étant donné l'ampleur de ces essais cliniques, les effets secondaires rares et très rares de ce vaccin ne sont pas susceptibles d'avoir été ciblés à ce jour.

En général, une allergie à un composant d'un vaccin spécifique ou à son contenant est considérée comme une contre-indication. Pour plus de détails sur l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax chez les personnes allergiques à des composants du vaccin ou de son contenant, voir le Tableau 3 qui énumère les ingrédients non médicinaux potentiels de ce vaccin qui ont été associés à des réactions allergiques dans d'autres produits. Ces réactions se sont rarement produites et elles ont varié de légères réactions cutanées à l'anaphylaxie.

Tableau 3 : Ingrédients des vaccins contre la COVID-19 autorisés qui ont été associés à des réactions allergiques dans d'autres produits

Produit de vaccination	Allergène potentiel inclus dans le vaccin ou son contenant	Autres produits dans lesquels l'allergène peut être présent*
Vaccin Nuvaxovid de Novavax	Polysorbate 80 ^a	<ul style="list-style-type: none"> Préparations médicales (p. ex., huiles vitaminées, comprimés et agents anticancéreux), cosmétiques^{b, c}

*N.B. : Cette liste de produits n'est pas exhaustive.

^a Il existe un potentiel d'hypersensibilité croisée entre le PEG et les polysorbates.

^b Le PEG est un additif présent dans certains aliments ou boissons mais les réactions allergiques au PEG dans les aliments ou les boissons n'ont pas été documentées.

^c Des cas d'anaphylaxie au polysorbate 80 ont été décrits ^(15, 16).

Voir le [Tableau 4](#) et la section intitulée Myocardite et/ou péricardite après l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax pour de plus amples renseignements et considérations applicables aux personnes ayant des antécédents de myocardite et/ou de péricardite après l'immunisation.

CONSIDÉRATIONS D'ÉTHIQUE, D'ÉQUITÉ, DE FAISABILITÉ ET D'ACCEPTABILITÉ

Le CCNI utilise un cadre publié et évalué par des pairs et des outils fondés sur des données probantes pour s'assurer que les questions liées à l'éthique, l'équité, la faisabilité et à l'acceptabilité (EEFA) sont systématiquement évaluées et intégrées à ses orientations ⁽¹⁷⁾.

Le CCNI a évalué les considérations éthiques suivantes lors de la formulation de ses recommandations : promouvoir le bien-être et minimiser le risque de préjudice, maintenir la confiance, respecter les personnes et favoriser l'autonomie et promouvoir la justice et l'équité. Le CCNI a pris en compte les données probantes disponibles sur le vaccin Nuvaxovid de Novavax et les données probantes en situation réelle qui s'accumulent sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins à ARNm contre la COVID-19.

Le vaccin Nuvaxovid de Novavax offre la possibilité de protéger les personnes qui n'ont pas pu se faire vacciner en raison de contre-indications à d'autres produits vaccinaux contre la COVID-19, et de compléter le calendrier de vaccination chez les personnes qui n'ont pas pu recevoir une dose supplémentaire de vaccin contre la COVID-19, ou ont hésité à le faire, en raison d'un ÉI après une dose de vaccin antérieure.

En outre, les données recueillies tout au long de la pandémie ont constamment montré que les Canadiens mentionnent « l'assurance de l'innocuité du vaccin » comme la principale raison pour retarder la vaccination ou ne pas prendre le vaccin contre la COVID-19. Pour certaines personnes, leur préoccupation concernant l'innocuité ou leur hésitation à se faire vacciner s'est concentré sur les plateformes vaccinales à vecteur viral ou à ARNm. Il y a actuellement plus d'expérience avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19 mais le vaccin Nuvaxovid de Novavax offre maintenant une autre option d'emploi.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations du CCNI sur l'utilisation des vaccins contre la COVID-19 au Canada sont présentées ci-dessous, en plus du vaccin Nuvaxovid de Novavax à sous-unité de protéine recombinante contre la COVID-19. Voir [le Tableau 5](#) pour obtenir une explication des fortes recommandations par rapport aux recommandations discrétionnaires du CCNI.

En ce qui concerne les personnes pour lesquelles une série primaire du vaccin contre la COVID-19 est recommandée :

- 1. Le CCNI recommande de préférence qu'une série complète d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 *soit proposée* aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin*.
(Forte recommandation du CCNI)**
- 2. Selon la recommandation du CCNI, un vaccin à sous-unité de protéine recombinante autorisé contre la COVID-19 (Nuvaxovid de Novavax) *peut être proposé* aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin et qui ne peuvent ou ne veulent pas recevoir un vaccin à ARNm contre la COVID-19*.
(Recommandation discrétionnaire du CCNI)**
- 3. Selon la recommandation du CCNI, un vaccin à vecteur viral contre la COVID-19 *peut être proposé* aux personnes appartenant au groupe d'âge autorisé qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin seulement lorsque d'autres vaccins autorisés contre la COVID-19 sont contre-indiqués ou inaccessibles*. Le consentement éclairé devrait inclure une discussion sur les risques et les symptômes de thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin (TTIV), ainsi que le besoin de demander des soins médicaux immédiats en cas d'apparition de symptômes.
(Recommandation discrétionnaire du CCNI)**

*Voir le Tableau 4 pour les options et facteurs à prendre en considération relativement aux types de vaccins dans certaines populations.

Pour les personnes chez qui une dose de rappel est recommandée :

1. **Le CCNI recommande de préférence qu'une dose de rappel d'un vaccin à ARNm contre la COVID-19 soit proposée six mois ou plus après l'achèvement de la série vaccinale primaire contre la COVID-19 aux personnes qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin*.**
(Recommandation discrétionnaire du CCNI)
 - La dose de rappel devrait être proposée à certaines populations. Voir la section sur les doses de rappel dans le chapitre [Vaccin contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation](#) pour obtenir des renseignements sur les personnes pour lesquelles une dose de rappel est recommandée.
2. **Selon la recommandation du CCNI, une dose de rappel d'un vaccin à sous-unité de protéine recombinante contre la COVID-19 *peut être proposée* six mois ou plus après l'achèvement d'une série vaccinale primaire contre la COVID-19 aux adultes qui ne présentent pas de contre-indications au vaccin qui ne peuvent ou ne veulent pas recevoir un vaccin à ARNm contre la COVID-19.***
(Recommandation discrétionnaire du CCNI)

Pour l'administration simultanée d'autres vaccins :

1. **Le CCNI recommande que les vaccins à ARNm, à vecteur viral et à sous-unité protéique recombinante (Nuvaxovid de Novavax) contre la COVID-19 puissent être administrés simultanément avec (c.-à-d., le même jour) ou à tout moment avant ou après les vaccins non liés à la COVID-19 (y compris les vaccins vivants et non vivants).** (Recommandation discrétionnaire du CCNI)

*Voir le Tableau 4 pour les options et facteurs à prendre en considération relativement aux types de vaccins dans certaines populations.

Tableau 4. Options et facteurs à prendre en considération relativement aux types de vaccins* et aux doses proposées pour le vaccin contre la COVID-19 dans certaines populations

Population	Type de vaccin* pouvant être privilégié	Justifications ou autres facteurs à prendre en considération
Pour toutes les populations qui ne sont pas indiquées ci-dessous	Les vaccins Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg) ou Spikevax de Moderna (100 mcg selon les recommandations pour la série primaire ou 50 mcg pour la dose de rappel) devraient être proposés.	<ul style="list-style-type: none"> • Efficacité potentielle et efficacité réelle élevées démontrées au moyen des données sur l'innocuité à plus long terme. • Les personnes non vaccinées qui refusent les vaccins à ARNm devraient être informées des données sur l'efficacité réelle et l'innocuité à long terme disponibles pour ces produits vaccinaux par rapport à d'autres vaccins contre la COVID-19 dans le cadre du consentement éclairé avant de proposer d'autres options autorisées, y compris un vaccin à sous-unité de protéine recombinante (vaccin Nuvaxovid de Novavax).

17 | RECOMMANDATIONS SUR L'UTILISATION DU VACCIN NUVAXOVID DE NOVAVAX CONTRE LA COVID-19

18 à 29 ans	Vaccin Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech	<ul style="list-style-type: none"> Taux plus faibles de myocardite/péricardite signalés après l'administration du vaccin de Pfizer (30 mcg) par rapport à celui de Moderna (100 mcg)
Les personnes présentant une myocardite médicalement confirmée (avec ou sans la péricardite) après l'administration d'une dose de vaccin à ARNm	<p>Reporter la vaccination ultérieure contre la COVID-19 jusqu'à ce que plus de renseignements soient disponibles.</p> <p>Pour ceux qui choisissent de poursuivre la vaccination, la dose subséquente devrait être au moins 90 jours après la résolution des symptômes et basée sur l'appréciation clinique avec le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Taux plus faibles de myocardite/péricardite signalés après l'administration du vaccin Comirnaty de Pfizer (30 mcg) par rapport au vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna Des intervalles plus longs entre les doses de vaccins à ARNm semblent réduire le risque de myocardite/péricardite. Les vaccins à ARNm contre la COVID-19 sont utilisés depuis un an, avec des données sur l'efficacité réelle et l'innocuité à plus long terme. Les données des essais cliniques sur le vaccin Nuvaxovid de Novavax ont permis d'identifier des cas de myocardite et/ou péricardite après la vaccination, mais les renseignements actuellement disponibles sont insuffisants pour déterminer un lien de causalité avec le vaccin. Il n'est pas clair si ces cas sont révélateurs d'un signalement en matière d'innocuité. Une surveillance post-commercialisation de l'innocuité est nécessaire pour établir s'il s'agit d'un ÉI d'intérêt associé au vaccin Nuvaxovid de Novavax, et l'aptitude à être utilisée dans cette population. Les vaccins à vecteur viral présentent un risque de TTV et d'autres effets indésirables qui ne sont pas préoccupants avec les vaccins à ARNm.
Les personnes présentant une allergie grave au PEG ou une réaction grave antérieure à un vaccin à ARNm excluant l'administration des vaccins à ARNm, après consultation d'un allergologue ou d'un autre médecin compétent	Vaccin Nuvaxovid de Novavax	<ul style="list-style-type: none"> Il est recommandé de consulter un professionnel de la santé approprié et de se référer aux orientations du CCNI pour les personnes ayant des antécédents de réactions allergiques sévères et immédiates à des composants des deux vaccins à ARNm ou à un précédent vaccin à ARNm. Bien que l'utilisation du vaccin de Novavax comme une dose de rappel ne soit pas actuellement autorisée, des essais cliniques ont été réalisés.
<ul style="list-style-type: none"> Personnes âgées de 70 ans ou plus Les adultes vivant dans un établissement de soins de longue durée pour aînés ou dans des milieux de vie collectifs offrant des soins aux aînés Adultes qui sont modérément à 	Les vaccins Spikevax de Moderna (100 mcg [série primaire], 50 mcg [dose de rappel]) ou Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg) peuvent être envisagés pour la série primaire ou la dose de rappel.	<ul style="list-style-type: none"> Le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna induit des taux d'anticorps légèrement plus élevés que le vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg). La protection (contre l'infection et la maladie sévère) d'une série primaire avec le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna peut être plus durable que le vaccin Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech. Ces populations peuvent avoir une fonction immunitaire moins robuste (adultes plus âgés) ou une réponse immunitaire diminuée

sévèrement immunodéprimés	Si le vaccin Spikevax de Moderna est utilisé comme un produit de rappel, une dose de 100 mcg peut être privilégiée pour les adultes âgées ou les adultes vivant dans des établissements de soins de longue durée pour aînés ou dans d'autres milieux de vie collectifs qui fournissent des soins aux aînés. Pour les adultes qui sont modérément à sévèrement immunodéprimés, ce choix est fondé sur l'appréciation clinique.	<p>au vaccin (certaines personnes qui sont atteints d'affections immunodéprimées). Il est possible que le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna induise une meilleure réponse immunitaire que le vaccin Spikevax (50 mcg) de Moderna, bien qu'il existe actuellement des données très limitées sur la comparaison directe entre ces deux dosages en tant que dose de rappel ⁽¹⁸⁾.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Il n'existe actuellement aucune donnée comparant les réponses immunitaires après une dose de rappel des vaccins Spikevax (100 mcg) de Moderna et Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech dans ces populations. • Il existe une hétérogénéité parmi les personnes qui sont modérément à sévèrement immunodéprimées, et les risques liés à la COVID-19, ainsi que la probabilité d'une réaction réduite aux vaccins, varient en fonction de l'âge et de la maladie auto-immune. • Il convient de noter que le vaccin Spikevax (100 mcg) de Moderna n'est actuellement pas autorisé par Santé Canada comme une dose de rappel.
---------------------------	---	---

Un vaccin à vecteur viral contre la COVID-19 ne devrait être envisagé que lorsque tous les autres vaccins contre la COVID-19 autorisés sont contre-indiqués. L'efficacité réelle du vaccin contre l'infection symptomatique et les complications sévères de la COVID-19 a toujours été un peu plus faible, et la protection vaccinale plus faible contre l'infection et la maladie symptomatique continue d'être observée avec les vaccins à vecteur viral qu'avec les vaccins à ARNm, car la protection diminue au fil du temps avec les deux plateformes lorsqu'ils sont utilisés dans une série primaire. Les vaccins à vecteur viral présentent également un risque de TTIV et d'autres effets indésirables qui ne sont pas préoccupants avec les vaccins à ARNm.

Sommaire des données probantes et justification

- Le vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19 peut être utilisé dans le cadre d'une série primaire homologue, d'une série primaire hétérologue (mixte) ou comme une dose de rappel dans une série de primovaccination-rappel homologue ou hétérologue, chez les personnes qui ne présentent pas de contre-indications et pour lesquelles le vaccin à ARNm contre la COVID-19 est contre-indiqué, inaccessible ou a été refusé.
- Les données d'essais cliniques disponibles à ce jour ont montré que le vaccin Nuvaxovid de Novavax est très efficace (à environ 90 %) pour prévenir la COVID-19 symptomatique confirmée à court terme, soit une à deux semaines après avoir reçu la série complète de deux doses.
- Les estimations de l'efficacité potentielle du vaccin contre la souche originale du SRAS-CoV-2 étaient comparables aux estimations dans les pays où la souche prédominante en circulation était le variant alpha. Toutefois, l'efficacité potentielle du vaccin était plus faible contre le variant bêta. Aucune donnée sur l'efficacité potentielle ou l'efficacité réelle n'est disponible pour le vaccin Nuvaxovid de Novavax contre les variants Delta ou Omicron.
- Les ÉI locaux et systémiques après toute dose étaient généralement légers et transitoires.
- Il existe des données préliminaires sur les cas de myocardite et/ou de péricardite après l'administration du vaccin Nuvaxovid de Novavax à partir des données de l'essai clinique. Les données de surveillance post-commercialisation de l'innocuité seront étroitement suivies afin d'établir s'il s'agit d'un ÉI d'intérêt associé au vaccin Nuvaxovid de Novavax,

semblable à la myocardite et/ou à la péricardite associée aux vaccins à ARNm contre la COVID-19, et pour identifier les facteurs de risque associés à l'ÉI et la vitesse à laquelle cet événement se produit.

- Le vaccin Nuvaxovid de Novavax avait démontré son innocuité et semblait immunogène lorsqu'il a été étudié dans une série primaire hétérologue avec les vaccins Comirnaty (30 mcg) de Pfizer-BioNTech ou Vaxzevria d'AstraZeneca contre la COVID-19 comme une première dose. Lorsqu'il est utilisé comme une deuxième dose dans une série primaire hétérologue, le vaccin Nuvaxovid de Novavax est plus immunogène que deux doses du vaccin Vaxzevria d'AstraZeneca contre la COVID-19 mais pas dans le cas de deux doses du vaccin Comirnaty de Pfizer-BioNTech (30 mcg).
- L'innocuité a été démontrée et le vaccin Nuvaxovid de Novavax semblait immunogène lorsqu'il a été étudié en tant que dose de rappel dans une série de primovaccination-rappel homologue ou hétérologue. Toutefois, il peut ne pas être aussi immunogène qu'une dose de rappel avec un vaccin à ARNm contre la COVID-19 lorsqu'il est utilisé en tant que dose de rappel hétérologue.
- Le vaccin Nuvaxovid de Novavax peut être administré simultanément avec (c.-à-d., le jour même) ou à tout moment avant ou après les vaccins non liés à la COVID-19 (y compris les vaccins vivants et non vivants). Le consentement éclairé devrait inclure une discussion sur les avantages et les risques compte tenu des données limitées disponibles sur l'administration simultanée du vaccin Nuvaxovid de Novavax avec d'autres vaccins.
- Le vaccin Nuvaxovid de Novavax peut offrir une protection contre le SRAS-CoV-2 aux personnes qui n'ont pas pu commencer ou compléter leur série primaire avec les vaccins à ARNm et à vecteur viral contre la COVID-19, ou qui ont hésité à le faire.

Le CCNI continue à surveiller les données probantes et mettra à jour ses orientations, au besoin.

Le CCNI continue de recommander les éléments suivants pour guider la prise de décisions éthiques, tel qu'indiqué dans [les orientations du CCNI sur l'établissement de l'ordre de priorité des principales populations à immuniser contre la COVID-19](#) :

1. Des efforts devraient être faits pour accroître l'accès aux services de vaccination afin de réduire les inégalités en matière de santé sans stigmatisation ni discrimination supplémentaire, et pour faire participer les populations qui sont systématiquement marginalisées et les populations qui sont racialisées à la planification des programmes de vaccination.
2. Les administrations devraient assurer une surveillance étroite et rapide de l'innocuité, de la couverture et de l'efficacité réelle des vaccins dans différentes populations clés, ainsi qu'une vaccination efficace et efficiente des populations dans les communautés difficilement accessibles, éloignées et isolées.
3. Des efforts devraient être déployés pour améliorer les connaissances sur les avantages des vaccins en général et des vaccins contre la COVID-19 à mesure que chacun d'entre eux devient disponible, lutter contre la désinformation et communiquer de manière transparente sur les décisions d'attribution des vaccins contre la COVID-19.

Pour de plus amples renseignements sur les vaccins contre la COVID-19, voir le chapitre [Vaccin contre la COVID-19 : Guide canadien d'immunisation](#).

Tableau 5. Force des recommandations du CCNI

Force de la recommandation du CCNI <i>Fondée sur des facteurs qui ne se limitent pas à la force des données probantes</i> (p. ex., besoin en santé publique)	FORTE	DISCRÉTIONNAIRE
Libellé	« <i>devrait/ne devrait pas</i> être réalisée »	« <i>peut/peut ne pas</i> être réalisée »
Justifications	Les avantages connus/attendus l'emportent sur les inconvénients connus/attendus (« devrait »); OU les inconvénients connus/attendus l'emportent sur les avantages connus/attendus (« ne devrait pas »).	Les avantages connus/attendus sont à peu près équivalents aux inconvénients connus/attendus OU les données probantes n'indiquent pas avec certitude les avantages et les inconvénients.
Conséquence	Une recommandation forte s'applique à la plupart des populations/personnes et devrait être suivie, à moins qu'il n'existe une justification claire et convaincante d'utiliser une autre approche.	Une recommandation discrétionnaire peut être offerte ou non pour certaines populations/personnes dans certaines circonstances. D'autres approches peuvent être acceptables.

PRIORITÉS DE RECHERCHE

- Quelle est l'efficacité réelle pour la population (contre l'infection, /la transmission symptomatique, l'hospitalisation et le décès) et la durabilité de la protection à moyen et à long terme d'une dose unique, d'une série primaire complète et d'une dose de rappel du vaccin Nuvaxovid de Novavax contre le VP du SRAS-CoV-2?
- Y a-t-il des EI particuliers associés au vaccin Nuvaxovid de Novavax, notamment une myocardite et/ou une péricardite après la vaccination? Quel est le taux d'occurrence de ces événements, et quels sont les facteurs de risque?
- Quelles sont l'efficacité potentielle, l'efficacité réelle, l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin Nuvaxovid de Novavax dans le cadre d'un calendrier de doses mixtes ou d'une série de doses de rappel mixte? Ces données changent-elles entre les divers groupes de la population (p. ex., les adultes d'âge avancé, les personnes atteintes d'affections médicales à haut risque y compris les personnes atteintes de maladies auto-immunes et les receveurs de greffes, les personnes socialement ou professionnellement vulnérables, les femmes enceintes ou qui allaitent, les personnes fragiles)?

ABRÉVIATIONS

ASPC	Agence de la santé publique du Canada
CCNI	Comité consultatif national de l'immunisation
DCC	Déclaration du Comité consultatif
EFFA	Éthique, équité, faisabilité et acceptabilité
ÉI	Évènement indésirable
ESSI	Effet secondaire suivant l'immunisation
PCR	Réaction en chaîne de la polymérase
PEG	Polyéthylène glycol
Protéine S	Protéine de spicule
TTIV	Thrombocytopénie thrombotique immunitaire induite par le vaccin
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VP	Variant préoccupant

REMERCIEMENTS

La présente déclaration a été préparée par : E. Wong, S.J. Ismail, R. Pless, R. Krishnan, J. Zafack, R. Stirling, K. Young, MC. Tunis, B. Sander, and R. Harrison au nom du CCNI.

Le CCNI remercie vivement les personnes suivantes pour leur contribution : SH. Lim, E. Tarrataca, K. Ramotar, L. Coward, C. Jensen, C. Mauviel, N. St-Pierre, B. Warshawsky.

CCNI Membres : S. Deeks (présidente), R. Harrison (vice-présidente), M. Andrew, J. Bettinger, N. Brousseau, H. Decaluwe, P. De Wals, E. Dubé, V. Dubey, K. Hildebrand, K. Klein, J. Papenburg, A. Pham-Huy, B. Sander, S. Smith et S. Wilson.

Représentants de liaison : L. Bill/ N. Nowgesic (Canadian Indigenous Nurses Association), LM. Bucci (Association canadienne de santé publique), E. Castillo (Société des obstétriciens et gynécologues du Canada), A. Cohn (Center for Disease Control and Prevention, É.-U.), L. Dupuis (Association des infirmières et infirmiers du Canada), D. Fell (Association canadienne pour la recherche et l'évaluation en immunisation), S. Funnell (Indigenous Physicians Association of Canada), J. Hu (Collège des médecins de famille du Canada), M. Lavoie (Conseil des médecins hygiénistes en chef), D. Moore (Société canadienne de pédiatrie), M. Naus (Comité canadien sur l'immunisation), et A. Ung (Association des pharmaciens du Canada).

Représentants d'office : V. Beswick-Escanlar (Défense nationale et Forces armées canadiennes), E. Henry (Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses [CIMRI], ASPC), M. Lacroix (Groupe consultatif en matière d'éthique en santé publique, ASPC), C. Lourenco (Direction des médicaments biologiques et radiopharmaceutiques, SC), D. MacDonald (COVID-19 Épidémiologie et surveillance, ASPC), S. Ogunnaike-Cooke (CIMRI, ASPC), K. Robinson (Direction des produits de santé commercialisés, SC), G. Poliquin (Laboratoire national de microbiologie, ASPC), and T. Wong (Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits, Services autochtones Canada).

Groupe de travail du CCNI sur les vaccins contre les maladies infectieuses à haut risque Membres : R. Harrison (Présidente), N. Brousseau, Y-G. Bui, S. Deeks, K. Dooling, K. Hildebrand, M. Miller, M. Murti, J. Papenburg, D. Smith et S. Vaughan.

Participants à l'ASPC : NK. Abraham, N. Alluqmani, L. Coward, N. Forbes, C. Jensen, CY. Jeong, A. Jirovec, A. Killikelly, R. Krishnan, SH. Lim, N Mohamed, J. Montroy, A. Nam, S. Pierre, R. Pless, M. Salvadori, A. Sinilaite, A. Stevens, R. Stirling, E. Tice, A. Tuite, MC. Tunis, B. Warshawsky, E. Wong, R. Ximenes, MW. Yeung, J. Zafack.

ANNEXE A : FRÉQUENCE DES EFFETS SECONDAIRES SUIVANT L'IMMUNISATION (ESSI) SOLLICITÉS CONTRE LA COVID-19 DANS LE CADRE DES ESSAIS CLINIQUES

Tableau 1. Fréquence des ESSI locaux sollicités chez les adultes âgés de 18 ans et plus pour le vaccin de Novavax^{a, b}

ESSI	Vaccin		Témoin placebo	
	Dose n° 1	Dose n° 2	Dose n° 1	Dose n° 2
Sensibilité au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleur au site d'injection	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur/érythème	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Enflure	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent

^a Très fréquent = se produit chez 10 % ou plus des personnes vaccinées; fréquent = se produit chez 1 à moins de 10 % des personnes vaccinées; peu fréquent = se produit chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinées

^b ESSI sollicités dans les sept jours suivant chaque dose dans un essai clinique de Phase 2/3. Les données figurant dans ce tableau sont à jour au 11 février 2022. Pour des renseignements à jour, veuillez consulter la monographie du vaccin Nuvaxovid de Novavax.

Tableau 2. Fréquence des ESSI sollicités chez les adultes âgés de 18 ans et plus pour le vaccin Nuvaxovid de Novavax^{a, b}

ESSI	Vaccin		Témoin placebo	
	Dose n° 1	Dose n° 2	Dose n° 1	Dose n° 2
Fatigue	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Céphalée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs musculaires	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs articulaires	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent
Fièvre ^b	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Vomissements	Fréquent	Très fréquent	Fréquent	Fréquent

^a Très fréquent = se produit chez 10 % ou plus des personnes vaccinées; fréquent = se produit chez 1 à moins de 10 % des personnes vaccinées; peu fréquent = se produit chez 0,1 % à moins de 1 % des personnes vaccinées

^b La fièvre était la déclaration objective d'une température de 38 °C/100,4 °F ou plus.

^c ESSI sollicités dans les sept jours suivant chaque dose dans un essai clinique de Phase 2/3. Les données figurant dans ce tableau sont à jour au 11 février 2022. Pour des renseignements à jour, veuillez consulter la monographie du vaccin Nuvaxovid de Novavax contre la COVID-19.

RÉFÉRENCES

1. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, et al. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med*. 10 février 2022;386(6):531,543. doi: 10.1056/NEJMoa2116185.
2. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 23 septembre 2021;385(13):1172,1183. doi: 10.1056/NEJMoa2107659.
3. Shinde V, Bhikha S, Hoosain Z, Archary M, Bhorat Q, Fairlie L, et al. Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med*. 20 mai 2021;384(20):1899,1909. doi: 10.1056/NEJMoa2103055.
4. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med*. 10 décembre 2020;383(24):2320,2332. doi: 10.1056/NEJMoa2026920.
5. Formica N, Mallory R, Albert G, Robinson M, Plested JS, Cho I, et al. Different dose regimens of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373) in younger and older adults: A phase 2 randomized placebo-controlled trial. *PLoS Med*. 1 octobre 2021;18(10). doi: 10.1371/journal.pmed.1003769.
6. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. Juillet 2021;27(7):1205,1211. doi: 10.1038/s41591-021-01377-8.
7. Mallory R, Formica N, Pfeiffer S, Wilkinson B, Marcheschi A, Albert G, et al. Immunogenicity and Safety Following a Homologous Booster Dose of a SARS-CoV-2 recombinant spike protein vaccine (NVX-CoV2373): A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Trial. medRxiv. 25 décembre 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21267374>.
8. Payne RP, Longet S, Austin JA, Skelly DT, Dejnirattisai W, Adele S, et al. Immunogenicity of standard and extended dosing intervals of BNT162b2 mRNA vaccine. *Cell*. 11 novembre 2021;184(23):5699,5714. doi: 10.1016/j.cell.2021.10.011.
9. Tauzin A, Gong SY, Beaudoin-Bussièrès G, Vézina D, Gasser R, Nault L, et al. Strong humoral immune responses against SARS-CoV-2 Spike after BNT162b2 mRNA vaccination with a 16-week interval between doses. *Cell Host Microbe*. 12 janvier 2022;30(1):97,109. doi: 10.1016/j.chom.2021.12.004.
10. Skowronski DM, Setayeshgar S, Febriani Y, Ouakki M, Zou M, Talbot D, et al. Two-dose SARS-CoV-2 vaccine effectiveness with mixed schedules and extended dosing intervals: test-negative design studies from British Columbia and Quebec, Canada. medRxiv. 26 octobre 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.10.26.21265397>.
11. 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*. 6 décembre 2021;399(10319):36,49. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02718-5.

12. 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. *Lancet*. 2 décembre 2021;398(10318):2258,2276. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02717-3.

13. 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*. 10 février 2022;10(2):167,179. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00409-4.

14. Committee for Medical Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report: Nuvaxovid [Internet]. Amsterdam (Pays-Bas) : European Medicines Agency; 4 janvier 2022 [cité 14 février 2022]. Disponible en anglais: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nuvaxovid-epar-public-assessment-report_en.pdf.

15. Badiu I, Geuna M, Heffler E, Rolla G. Hypersensitivity reaction to human papillomavirus vaccine due to polysorbate 80. *BMJ Case Rep*. 8 mai 2012. doi: 10.1136/bcr.02.2012.5797.

16. Palacios Castaño MI, Venturini Díaz M, Lobera Labairu T, González Mahave I, Del Pozo Gil MD, Blasco Sarramián A. Anaphylaxis Due to the Excipient Polysorbate 80. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(6):394,396. doi: 10.18176/jiaci.0109.

17. Ismail SJ, Hardy K, Tunis MC, Young K, Sicard N, Quach C. A framework for the systematic consideration of ethics, equity, feasibility, and acceptability in vaccine program recommendations. *Vaccine*. 10 août 2020;38(36):5861,5876. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.05.051.

18. Lyke KE, Atmar RL, Islas CD, Posavad CM, Szydlo D, PaulChourdury R, et al. SARS-CoV-2 Omicron Neutralization After Heterologous Vaccine Boosting. *medRxiv*. 14 janvier 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.22268861>.