

# RAPPORT D'ENQUÊTE DE PHARMACOVIGILANCE

## ENQUÊTE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LA COVID RAPPORT ANNUEL

### NUVAXOVID Protéine Spike de Sars-CoV-2 et adjuvant Matrix-M NOVAVAX

|                                                                                                                                                       |                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Référence de l'enquête                                                                                                                                | E-2021-00799                                                                                                             |
| Date d'ouverture de l'enquête                                                                                                                         | 25/03/2022                                                                                                               |
| CRPV rapporteur                                                                                                                                       | Grenoble et Lyon                                                                                                         |
| Nom des experts rapporteurs *                                                                                                                         |                                                                                                                          |
| Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur-<br>(nom et fonction dans le CRPV) nommés<br>par l'ANSM                                                    |                                                                                                                          |
| CRPV coordonnateur (le cas échéant)                                                                                                                   | Tours et Dijon                                                                                                           |
| Noms des experts coordonnateurs *                                                                                                                     |                                                                                                                          |
| Nom du ou des laboratoires                                                                                                                            | Novavax                                                                                                                  |
| Date(s) du ou des rapports semestriels<br>précédents +/- présentation en CSP<br>Surveillance et Pharmacovigilance<br>(Formation restreinte Expertise) | Rapport n°1 présenté le 20/09/22<br>Rapport n°2 présenté le 11/04/23                                                     |
| Période couverte par le rapport                                                                                                                       | Rapport n°1 01/03/2022 – 14/07/2022<br>Rapport n°2 15/07/2022 - 12/01/2023<br><b>Rapport n°3 13/01/2023 – 12/01/2024</b> |

L'ANSM, après avoir vérifié que les experts nommés rapporteurs de l'enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins contre la COVID-19 n'avaient pas de liens à déclarer avec les laboratoires exploitant l'un des vaccins contre la COVID-19 en France et que leurs DPI étaient à jour, précise qu'aucune situation de conflit d'intérêts n'a été identifiée ou signalée au regard de ce rapport

## TABLE DES MATIÈRES

|                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----|
| RESUMÉ .....                                                                      | 4  |
| I/ Introduction .....                                                             | 5  |
| II/ Généralités sur Nuvaxovid® (protéines Spike recombinantes de Sars-CoV-2)..... | 6  |
| A. Données de pharmacodynamie .....                                               | 6  |
| B. Données pharmacocinétiques.....                                                | 6  |
| C. Population cible, indication(s) et posologie .....                             | 6  |
| D. Avis de la HAS .....                                                           | 6  |
| III/ Contexte/Objectifs/Périmètres .....                                          | 7  |
| IV/ Méthodes.....                                                                 | 8  |
| A. Données issues des bases de PV .....                                           | 8  |
| B. Données de la littérature .....                                                | 8  |
| C. Autres .....                                                                   | 8  |
| V/ Résultats et discussions .....                                                 | 8  |
| A. Données en France .....                                                        | 8  |
| B. Situations particulières.....                                                  | 13 |
| VII/ Conclusions du CRPV rapporteur.....                                          | 14 |

## ABRÉVIATIONS

|        |                                                  |
|--------|--------------------------------------------------|
| ANSM   | Agence nationale de sécurité du médicament       |
| CMUH   | Comité des médicaments à usage humain            |
| CRPV   | Centre régional de pharmacovigilance             |
| EMA    | European medicines agency                        |
| FDA    | Food and drugs administration                    |
| HLGT   | High Level Group Term                            |
| HLT    | High Level Term                                  |
| IMC    | Indice de masse corporel                         |
| PRAC   | Pharmacovigilance risk assessment committee      |
| PSUSAs | Periodic safety update report single assessments |
| PT     | Preferred Term                                   |
| RCP    | Résumé des caractéristiques du produit           |

**1- Introduction**

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Nuvaxovid®. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes. L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques. Elle peut conduire à écarter la responsabilité du vaccin dans la survenue d'un événement indésirable observé dès lors qu'une autre cause, certaine, est mise en évidence. Aussi ce rapport présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté, seul ou avec d'autres médicaments, et qui ont été validés et enregistrés comme tels par le CRPV qui les ont pris en charge.

**2- Méthode**

Le suivi de pharmacovigilance a été réalisé à partir des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance sur la période du 13/01/2023 au 12/01/2024, ainsi qu'à partir des données de la littérature internationale (Pubmed) et de la base mondiale de Pharmacovigilance (Vigilyze). Une analyse d'éventuel fait marquant après la période de gel des données de ce rapport a été réalisée.

**3- Principaux résultats et discussion**

En cumulé, depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Nuvaxovid®, 42 007 doses ont été administrées en France, dont 679 doses ciblant le variant XBB.1.5 (AMM le 31/10/2023), et 111 cas d'effets/événements indésirables ont été analysés, dont 30 étaient considérés comme graves (27 %). Il est à noter que parmi ces 30 cas graves, 73% (n=22) présentaient un critère de gravité "autre". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée, ni en cumulé depuis le début de la vaccination avec Nuvaxovid®. Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (39%). Le taux de notification en cumulé est de l'ordre de 269 cas pour 100 000 personnes vaccinées (IC95% 219-318).

Sur la période de ce 3<sup>ème</sup> rapport, 19 nouveaux cas d'effets/événements indésirables ont été notifiés et analysés par le réseau français des CRPV. Parmi ces 19 cas, 6 sont considérés comme graves (32%). Aucun nouveau signal n'a été identifié. Il n'y a pas eu de cas marquant sur la période.

Par ailleurs, un cas supplémentaire de troubles menstruels a été notifié chez une femme non ménopausée. Compte-tenu d'un nombre important de cas dans le précédent rapport, ces troubles menstruels étaient sous surveillance rapprochée. Ce nouveau cas ne fait pas de cet événement un signal potentiel.

Concernant les cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

**4- Conclusions**

En conclusion, l'analyse cumulée des 111 cas rapportés avec le vaccin Nuvaxovid® ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin. Compte-tenu du faible nombre de cas d'effets/événements rapportés, de l'absence de cas marquant, et des chiffres de vaccination, la fermeture de l'enquête nationale de pharmacovigilance de ce vaccin est proposée.

## I/ Introduction

|                                                                                                                                        | PRINCEPS                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Nom commercial</b>                                                                                                                  | Nuvaxovid® et Nuvaxovid XBB.1.5®                                                                                                             |
| <b>DCI</b>                                                                                                                             | Protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M                                                                                         |
| <b>Classe ATC</b>                                                                                                                      | Vaccins, autres vaccins viraux, Code ATC : J07BX03                                                                                           |
| <b>Excipient(s) à effet notoire</b><br><i>(si nécessaire)</i>                                                                          |                                                                                                                                              |
| <b>Forme pharmaceutique et dosage</b>                                                                                                  | Nuvaxovid® dispersion injectable<br><br>Une dose (0,5 ml) contient 5 microgrammes de la protéine* Spike de SARS-<br>et un adjuvant Matrix-M. |
| <b>Classe pharmacologique</b>                                                                                                          | Vaccins, autres vaccins viraux                                                                                                               |
| <b>Indication(s)</b>                                                                                                                   | Immunisation active afin de prévenir la COVID-19 causée par le<br><br>virus SARS-CoV-2 chez les personnes âgées de 12 ans et plus.           |
| <b>Condition de prescription et de délivrance (France)</b>                                                                             | Liste 1                                                                                                                                      |
| <b>Procédure d'enregistrement</b><br><i>(pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)</i>                                  | Procédure centralisée                                                                                                                        |
| <b>PSUR : EURD list,<sup>1</sup> (oui/non)</b><br><b>Si oui :</b><br>- pays rapporteur<br>- prochaine DLP<br>- fréquence de soumission | Pays rapporteur = Allemagne<br><br>PSUR n°3 (période du 20/12/2022 au 19/06/2023)<br><br>Fréquence actuelle de soumission = 6 mois           |
| <b>Titulaire d'AMM / Exploitant</b>                                                                                                    | Novavax                                                                                                                                      |
| <b>Date d'obtention de l'AMM</b>                                                                                                       | 20/12/2021 ; 31/10/2023 pour XBB.1.5                                                                                                         |
| <b>Date de commercialisation en France</b>                                                                                             | 16/06/2022                                                                                                                                   |
| <b>Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)</b>                                                                           | Tous                                                                                                                                         |

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp&mid=WC0b01ac058066f910)

### **III/ Généralités sur Nuvaxovid® (protéines Spike recombinantes de Sars-CoV-2)**

Source : RCP mis à jour le 08/11/2023

#### **A. Données de pharmacodynamie**

Nuvaxovid® est un vaccin protéique 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.

#### **B. Données pharmacocinétiques**

Sans objet.

#### **C. Population cible, indication(s) et posologie**

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.

**Schéma de primo-vaccination** : 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.

**Interchangeabilité** : 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.

**Dose de rappel** chez les personnes âgées de 12 ans et plus : une dose de rappel de Nuvaxovid® (0,5 ml) peut être administrée par voie intramusculaire environ 3 mois après le schéma de primo-vaccination par Nuvaxovid® (dose de rappel homologue). Nuvaxovid® peut également être administré en dose de rappel chez les personnes âgées de 18 ans et plus ayant reçu une primo-vaccination avec un vaccin à ARNm ou d'un vaccin à vecteur adénoviral (dose de rappel hétérologue). L'intervalle d'administration pour la dose de rappel hétérologue est le même que celui autorisé pour la dose de rappel du vaccin utilisé dans la primo-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.

Le 31/10/2023, le comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'EMA a autorisé une nouvelle version du Nuvaxovid® adaptée au sous-variant XBB.1.5, chez les patients âgés de 12 ans et plus.

#### **D. Avis de la HAS**

- ❖ Avis du 14/01/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin Nuvaxovid® (NVX-CoV2373)<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 - Place du vaccin NUVAXOVID \(NVX-CoV2373\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/maladies/infectieuses/maladies_a_transmission_respiratoire/covid-19/actualites/avis-de-la-has-sur-le-vaccin-nuvaxovid-2022)

Dans le contexte épidémiologique actuel caractérisé par une progression rapide du variant Omicron sur le territoire national, la HAS estime que l'utilisation du vaccin NVX-CoV2373, dans le cadre de son AMM conditionnelle, en primovaccination chez les personnes non encore vaccinées de plus de 18 ans, pourrait contribuer à augmenter la couverture vaccinale sur le territoire national.

- ❖ Avis du 08/12/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid® dans la **stratégie de rappel**<sup>3</sup>

La HAS recommande d'intégrer le vaccin Nuvaxovid® dans la stratégie vaccinale de rappel contre la Covid-19 en alternative aux vaccins à ARNm bivalents seulement chez les sujets qui ne souhaitent ou ne peuvent plus recevoir un vaccin à ARNm. La HAS recommande que la campagne de rappel en cours soit réalisée préférentiellement avec un vaccin à ARNm bivalent, quel(s) que soi(en)t le(s) vaccin(s) utilisé(s) précédemment.

- ❖ Avis du 19/12/2022 : Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid® chez les **12-17 ans**<sup>4</sup>

La HAS recommande l'utilisation du vaccin Nuvaxovid®, en primovaccination si besoin chez les personnes non encore vaccinées de 12 à 17 ans qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm.

La HAS rappelle que le vaccin Nuvaxovid® (Novavax) peut être utilisé si besoin en primovaccination chez les personnes de 18 ans et plus qui ne souhaitent ou ne peuvent pas recevoir un vaccin à ARNm.

La HAS précise que le schéma de primovaccination du vaccin Nuvaxovid® repose sur l'administration de 2 doses espacées de 3 semaines.

- ❖ Avis du 28/02/2024 : commission de transparence<sup>5</sup>

La HAS a émis un **avis favorable au remboursement** du vaccin Nuvaxovid®, avec un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (II).

Par manque de données, ce vaccin n'est pas recommandé chez la femme enceinte.

### **III/ Contexte/Objectifs/Périmètres**

Un suivi de pharmacovigilance a pour objectif une analyse médicale et pharmacologique des effets indésirables médicamenteux déclarés par les professionnels de santé ou les patients avec un médicament ou une classe de médicaments survenant en dehors des essais cliniques. Ces déclarations sont analysées puis enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance.

Dans le cadre de la surveillance renforcée des vaccins contre la COVID-19, le centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Grenoble et le CRPV de Lyon assurent la synthèse et le suivi des effets indésirables rapportés avec le vaccin Nuvaxovid®. Ce suivi a pour objectif d'identifier des effets indésirables inattendus (en terme de nouveauté ou de gravité) afin d'émettre des signaux en vue de prendre des mesures de réduction du risque pertinentes

L'analyse des cas déclarés prend en compte les données cliniques, chronologiques, sémiologiques et pharmacologiques et peut donc conduire à écarter un événement indésirable observé car lié à une autre

---

<sup>3</sup> [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid dans la stratégie de rappel \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-vaccins/avis/Haute-Autorite-de-Sant%C3%A9-Strat%C3%A9gie-de-vaccination-contre-la-Covid-19-Place-du-vaccin-Nuvaxovid-dans-la-strat%C3%A9gie-de-rappel)

<sup>4</sup> [Haute Autorité de Santé - Stratégie de vaccination contre la Covid-19 : Place du vaccin Nuvaxovid chez les 12-17 ans \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-vaccins/avis/Haute-Autorite-de-Sant%C3%A9-Strat%C3%A9gie-de-vaccination-contre-la-Covid-19-Place-du-vaccin-Nuvaxovid-chez-les-12-17-ans)

<sup>5</sup> [Haute Autorité de Santé - NUVAXOVID \(protéine Spike de SARS-CoV-2 et un adjuvant Matrix-M\) - COVID-19 \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-vaccins/avis/Haute-Autorite-de-Sant%C3%A9-NUVAXOVID-(prot%C3%A9ine-Spike-de-SARS-CoV-2-et-un-adjuvant-Matrix-M)-COVID-19)

cause que le vaccin. Aussi ce rapport annuel présente uniquement les effets indésirables pour lesquels le rôle du vaccin est confirmé ou suspecté et qui ont été validés et enregistrés comme tels par le CRPV qui les ont pris en charge.

#### **IV/ Méthodes**

##### **A. Données issues des bases de PV**

- ❖ Critères de la requête dans la BNPV:
  - Produit « Nuvaxovid »,
  - Date de saisie initiale de la version zéro du cas : 13/01/2023 - 12/01/2024,
  - Imputabilité OMS : Suspect/Interaction,
  - Gravité : Cas graves et non graves,
  - Effets : Pas de restriction,
  - Population : Pas de restriction.
- ❖ Critères d'exclusion des cas :
  - Doublons au sein des cas enregistrés par les CRPV
- ❖ Les suivis de cas collectés et analysés dans les précédents rapports ont fait l'objet d'une analyse afin de vérifier si les informations complémentaires apportées étaient pertinentes et modifiaient les conclusions de l'analyse initiale.

##### **B. Données de la littérature**

Une recherche bibliographique dans Pubmed a été réalisée si nécessaire pour investiguer certains effets indésirables graves ou d'intérêt.

##### **C. Autres**

La base mondiale de pharmacovigilance Vigilyze a été consultée pour investiguer certains effets indésirables graves ou d'intérêt.

#### **VI Résultats et discussions**

##### **A. Données en France**

###### **1. Données de vaccination**

Depuis le début de la campagne de vaccination en France, 41 328 doses de vaccin Nuvaxovid® ont été administrées selon la répartition décrite dans le tableau 1. Cela représente 3263 nouvelles doses injectées en 1 an, depuis le précédent rapport.

En parallèle, 679 doses de Nuvaxovid® XBB.1.5 ont été administrées depuis son AMM le 31/10/2023. En l'absence d'effet indésirable rapporté avec ce vaccin adapté au variant (confirmé par l'absence d'effet indésirable rapporté avec une date de vaccination postérieure au 31/10/2023), seules sont présentées ci-dessous les données de vaccination du Nuvaxovid® originel.

Le sexe ratio est légèrement féminin (55,9%) et les ¾ des patients vaccinés avaient entre 19 et 64 ans.

**Tableau 1 : Répartition des données de vaccination du Nuvaxovid® au 12/01/2024**

| Caractéristiques  | Nb de doses (n = 41 328) |
|-------------------|--------------------------|
| <i>Par sexe :</i> |                          |
| Femmes            | 23 103 (55,9%)           |
| Hommes            | 18 194 (44,0%)           |
| NR                | 31 (0,1%)                |
| <i>Par âge :</i>  |                          |
| < 12 ans          | 53 (0,1%)                |
| 12-18 ans         | 1 326 (3,2%)             |
| 19-64 ans         | 30 856 (74,7%)           |
| ≥ 65 ans          | 9 093 (22,0%)            |

## 2. Caractéristiques générales des cas

Les caractéristiques générales des cas cumulés depuis le début de la campagne de vaccination avec Nuvaxovid® en France (01/03/2022), jusqu'au 12/01/2024 sont rapportées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 2 : Caractéristiques générales des cas transmis jusqu'au 12/01/2024**

|                                              | Cas totaux,<br>N = 111 (%) |
|----------------------------------------------|----------------------------|
| Cas déclarés par les patients/usagers        | 69 (62,2%)                 |
| Cas déclarés par les professionnels de santé | 42 (37,8%)                 |
| <b>Cas non graves</b>                        | <b>81 (73,0%)</b>          |
| <i>Sexe</i>                                  |                            |
| Féminin                                      | 64 (79,0%)                 |
| Masculin                                     | 17 (21,0%)                 |
| Inconnu                                      | 0                          |
| <i>Groupes d'âge</i>                         |                            |
| < 12 ans                                     | 0                          |
| 12-18 ans                                    | 1 (1,2%)                   |
| 19-64 ans                                    | 68 (84%)                   |
| ≥ 65 ans                                     | 11 (13,6%)                 |
| Non renseigné                                | 1 (1,2%)                   |
| <b>Cas graves</b>                            | <b>30 (27,0%)</b>          |
| <i>Critères de gravité</i>                   |                            |

|                                |            |
|--------------------------------|------------|
| Décès                          | 0          |
| Mise en jeu du pronostic vital | 0          |
| Hospitalisation                | 8 (26,7%)  |
| Anomalie congénitale           | 0          |
| Invalidité ou incapacité       | 0          |
| Autre situation médicale grave | 22 (73,3%) |
| <b>Sexe</b>                    |            |
| Féminin                        | 16 (53,3%) |
| Masculin                       | 14 (46,7%) |
| Inconnu                        | 0          |
| <b>Groupes d'âge</b>           |            |
| < 12 ans                       | 0          |
| 12-18 ans                      | 0          |
| 19-64 ans                      | 21 (70,0%) |
| ≥ 65 ans                       | 9 (30,0%)  |
| Non renseigné                  | 0          |

Le taux de notification en cumulé est de l'ordre de 269 cas pour 100 000 personnes vaccinées (IC95% 219-318), le taux de notification de cas graves est de 73 cas pour 100 000 personnes vaccinées (IC95% 47-99).

### 3. Analyse et expertise des effets/événements d'intérêt de cette nouvelle période de suivi

**Tableau 3 : Récapitulatif des informations marquantes de cette nouvelle période de suivi**

|                                    | Nb cas cumulés | Nb cas rapport n°3 | Conclusions                                                   |
|------------------------------------|----------------|--------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Nouveaux signaux confirmés</b>  |                |                    |                                                               |
| Myocardite/péricardite             | 3              | 0                  | Ajouté au RCP en sections 4.4 et 4.8 (fréquence indéterminée) |
| Anaphylaxie                        | 2              | 0                  | Ajouté au RCP en sections 4.4 et 4.8 (fréquence indéterminée) |
| Hypoesthésie/Paresthésie           | 10             | 2                  | Ajouté au RCP en section 4.8 (fréquence indéterminée)         |
| <b>Nouveaux signaux potentiels</b> |                |                    |                                                               |
| -                                  |                |                    |                                                               |
| <b>EI sous surveillance</b>        |                |                    |                                                               |
| Troubles menstruels                | 18             | 1                  | Pas de nouvelle information                                   |
| Acouphènes                         | 4              | 0                  | Pas de nouvelle information                                   |

### 3.1. Analyse détaillée des signaux confirmés

Aucun nouveau signal n'a été confirmé sur la période.

- **Hypoesthésies et paresthésies**

Les hypoesthésies et paresthésies ont été retenues comme effets indésirables du vaccin Nuvaxovid® et ajoutées dans le RCP en section 4.8 (effets indésirables), avec une fréquence indéterminée<sup>6</sup>.

Depuis le début du suivi, en France, 10 cas de paresthésies ont été notifiés aux CRPV, dont 3 graves. Les 2 cas survenus sur la période concernaient :

- Femme de 60-69 ans (cas grave), qui présentait des paresthésies. Elle est vaccinée par Nuvaxovid® (rang d'injection inconnu). Deux semaines plus tard, elle décrit une hypoesthésie des pieds, puis des 4 membres. La patiente est hospitalisée pour bilan de ces paresthésies aggravées/hypoesthésies. L'EMG est normal, de même que les IRM cérébrale et médullaire, les bilans biologiques et le TEP scan corps entier. Seule la ponction lombaire n'a pas été réalisée, refusée par la patiente. L'évolution est non rétablie.

- Homme d'âge inconnu (cas non grave), traité au long cours par lithium pour un trouble bipolaire. Un mois après une vaccination par Nuvaxovid® (rang d'injection inconnu), il présente des douleurs neuropathiques. Un EMG confirmera une neuropathie axonale sensitive, qui persiste 1 an après la vaccination. Le lithium, co-suspect, qui n'a pas été arrêté chez ce patient, peut également induire des neuropathies périphériques lors de traitement prolongé.

### 3.2. Analyse détaillée des signaux potentiels :

Aucun nouveau signal potentiel n'a été identifié sur la période.

### 3.3. Analyse détaillée des événements sous surveillance :

**Sur la base des cas déclarés ou mis à jour sur la période de ce 3<sup>ème</sup> rapport, aucun nouvel événement n'a été mis sous surveillance. Les troubles menstruels ainsi que les acouphènes restent sous surveillance en l'absence de nouveaux éléments permettant d'en faire un signal.**

- **Troubles menstruels**

Au cours de cette période de suivi de 1 an, seul un nouveau cas, non grave, de troubles menstruels a été rapporté. Il concernait une femme de 30-39 ans, sous progestatif microdosé, qui a présenté des saignements utérins 4 jours après la 2<sup>ème</sup> injection de Nuvaxovid® puis récidivant 10 jours après. L'évolution était non rétablie lors du signalement.

En cumulé, cela porte à 18 le nombre de cas de troubles menstruels. Au total, depuis le début de la vaccination avec Nuvaxovid®, 23 103 doses ont été administrées à des femmes. Le taux de notification est de 78 cas de troubles menstruels / 100 000 doses injectées à des femmes.

**Le rôle du vaccin est difficile à déterminer dans la survenue de ces troubles menstruels devant l'absence de bilan complémentaire rapporté dans les cas notifiés, et devant l'absence d'information sur les antécédents gynécologiques ou l'antériorité des cycles chez ces femmes.**

---

<sup>6</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-14-july-2022_en.pdf)

Dans la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase, au 09/04/2024, 138 cas de troubles du cycle menstruel et de saignement utérin (HLGT) ont été rapportés avec le vaccin Nuvaxovid®, parmi un total de 4629 cas rapportés avec ce vaccin en suspect (soit 3,0% des cas). Ces cas concernent essentiellement : des troubles menstruels (33,3%), des saignements menstruels abondants (26,8%), et des règles irrégulières (15,9%). Il y a une disproportionnalité pour les saignements utérins anormaux (IC025 = 2,5) et les troubles menstruels (IC025 = 0,1).

Les données de la littérature sur les troubles menstruels, notamment les saignements abondants, sont nombreuses avec les vaccins à ARNm contre la COVID-19, en particulier l'étude réalisée par le GIS EPI-PHARE confirmant un risque de saignements menstruels abondants après la primo-vaccination<sup>7</sup>. Néanmoins, il n'y a, à ce stade, aucun article s'intéressant à ce sujet avec le vaccin Nuvaxovid® spécifiquement.

**Dans les rapports précédents, 3 cas de saignements survenant chez des femmes ménopausées avaient attiré notre attention. Cet événement a ainsi été mis sous surveillance.**

**A ce stade du suivi, il n'y a pas plus d'élément permettant de retenir un signal potentiel de troubles menstruels avec le vaccin Nuvaxovid®. Cet événement reste sous surveillance avec le suivi et l'analyse de tous les cas marquants et leur analyse dans les PSUSAs par les experts rapporteurs.**

- **Acouphènes**

Au cours de la période, aucun nouveau cas d'acouphènes n'a été rapporté. Le nombre de cas cumulés depuis le début du suivi est de 4. Cet événement reste sous surveillance.

Dans la base mondiale de pharmacovigilance, VigiBase, 85 cas d'acouphènes (PT) ont été rapportés avec ce vaccin (à la date du 06/03/2024) ; une disproportionnalité statistique est observée entre le nombre de cas observés par rapport à l'attendu (IC025 = 0,7). En revanche, une recherche dans la littérature médicale n'a pas été concluante avec aucun article identifié sur d'éventuels acouphènes ou troubles auditifs au sens large avec ce vaccin spécifiquement.

**Compte-tenu du nombre de cas dans la base mondiale de pharmacovigilance et de la disproportionnalité statistique, cet événement reste sous surveillance avec le suivi et l'analyse de tous les cas marquants et leur analyse dans les PSUSAs par les experts rapporteurs.**

### 3.4 Analyse détaillée de toute nouvelle donnée nécessitant une expertise des rapporteurs

Au cours de la période, 6 nouveaux cas avec un critère de gravité ont été rapportés. Voici ceux qui ont retenu l'attention des CRPV rapporteurs :

- Femme de 50-59 ans, aux antécédents d'HTA et de surdité unilatérale liée à un traumatisme dans sa jeunesse, qui a présenté 3 jours après la 2<sup>ème</sup> dose de Nuvaxovid® une **surdité** de l'autre oreille, précédée d'acouphènes (non codés). La patiente a été hospitalisée, mais il n'y a pas d'autre information disponible. Un appareillage a été proposé compte-tenu de la persistance de la surdité.

Il s'agit du 3<sup>ème</sup> cas de surdité/perte auditive unilatérale analysé depuis le début de ce suivi.

Dans la base mondiale de pharmacovigilance, 19 cas de pertes auditives (HLT) ont été rapportés avec le vaccin NVX Cov 2373 (au 06/03/2024), sans disproportionnalité associée.

Dans la littérature médicale, plusieurs études ne montrent pas d'augmentation de l'incidence des pertes auditives neurosensorielles soudaines dans les populations vaccinées, par rapport à ce qui était

---

<sup>7</sup> <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/vaccins-covid%e2%80%91saignements-menstruels/>

observé avant la pandémie<sup>8</sup>. Toutefois, ces études se sont majoritairement intéressées aux vaccins anti-COVID-19 à ARNm. Aucun déséquilibre numérique n'est identifié dans les essais cliniques entre le groupe Nuvaxovid® et le groupe placebo concernant cet événement indésirable.

- Homme de 20-29 ans, vacciné par Nuvaxovid® (D1). Il contracte la COVID-19 puis est hospitalisé pour **AVC ischémique**. Un traitement antiagrégant plaquettaire est instauré. Tout le bilan étiologique est négatif, dont une analyse urinaire (mais sans détail quant aux substances et produits recherchés). Le délai de 2 mois paraît long pour suspecter la vaccination.

- Femme de 70-79 ans, traitée depuis 2 ans par lanadélumab pour un angioedème bradykinique héréditaire, et qui reçoit une dose de Nuvaxovid® (rang inconnu). 8 jours après la vaccination, apparaissent des douleurs aux épaules, cuisses, poignets et doigts traitées par corticothérapie orale. Le diagnostic de **pseudopolyarthrite rhizomélique** (PPR) est posé 4 mois plus tard.

Il s'agit du seul cas de PPR avec ce vaccin dans VigiBase, la base mondiale de pharmacovigilance. Il n'y a aucun cas similaire rapporté dans la littérature médicale.

- Homme de 70-79 ans, avec un ATCD de COVID-19, qui a reçu 2 doses de Nuvaxovid® et qui a présenté 5 mois plus tard un **goitre thyroïdien avec hyperthyroïdie**. Une indication de thyroïdectomie a été retenue. Le délai paraît long pour suspecter le rôle du vaccin.

Le dernier cas grave, non détaillé, concernait des symptômes découlant d'une réactogénicité et de stress lié à la vaccination.

Il n'y a pas eu de cas marquant au cours de la période.

**Au total, ces événements ne constituent pas, à ce stade, un signal avec le vaccin Nuvaxovid®.**

## **B. Situations particulières**

### **1. Méusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages**

Il n'y a pas eu de nouveau cas d'erreur médicamenteuse durant la période de ce suivi, ce qui fait un total de 3 cas en cumulé depuis le début de la campagne vaccinale avec le vaccin Nuvaxovid®.

**Tableau 4 : Récapitulatif des informations marquantes de cette nouvelle période de suivi**

| <b><i>Cause de l'erreur</i></b>                                           | <b><i>Effets indésirables associés<br/>O/N</i></b> | <b><i>Nb cas<br/>sur la période (n)</i></b> | <b><i>Nb cas<br/>Cumulés (n)</i></b> |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|
| Schéma d'administration inapproprié                                       | oui (douleur thoracique)                           | 0                                           | 1                                    |
| Administration d'une dose incorrecte ET administration d'un vaccin périmé | Oui (tachycardie, acouphènes...)                   | 0                                           | 2                                    |

### **2. Deuxième dose de rappel**

<sup>8</sup> <https://doi.org/10.1016/j.janl.2024.01.004> ; <https://doi.org/10.1016/j.janl.2024.01.004> ; doi: 10.1097/MAO.0000000000003777

Deux cas d'effets indésirables non graves en lien avec une injection de rappel ont été rapportés et ne constituent pas un signal potentiel (syndrome de Raynaud et fièvre associée à une arthrite). Il s'agit d'un schéma vaccinal hétérologue dans les deux cas (primo-vaccination par Jcovden® dans le 1er cas et par Spikevax® puis Cominarty® dans le second).

### 3. Co-administration avec vaccin antigrippal

Aucun cas d'effet indésirable faisant suite à une coadministration Nuvaxovid® + vaccin antigrippal n'a été rapporté depuis le début de la campagne vaccinale jusqu'au 12/01/2024.

### 4. Pédiatrie

Depuis le début du suivi de Nuvaxovid® en France, seul un cas d'effet indésirable non grave est survenu chez un jeune patient de 18 ans. Il s'agit d'un cas de réactogénicité.

## **VII/ Conclusions du CRPV rapporteur**

Depuis le début de la campagne vaccinale, 42 007 doses ont été administrées en France, dont 679 doses ciblant le variant XBB.1.5 (AMM le 31/10/2023) et 111 cas d'effets/événements indésirables ont été déclarés et analysés par le réseau français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance, dont 30 considérés comme graves (27 %). Il est à noter que parmi ces 30 cas graves, 22 présentaient un critère de gravité "autre". Il n'y a pas eu de cas de décès sur la période analysée, ni en cumulé.

Les données analysées correspondent pour la majorité à des effets indésirables attendus et non graves, en particulier des effets de réactogénicité (39%).

Au niveau réglementaire, depuis l'ajout en 2022 de nouveaux effets indésirables au RCP du vaccin (anaphylaxie, paresthésie, hypoesthésie, myocardite, péricardite), il n'y a pas eu d'autre ajout au RCP de Nuvaxovid®.

En France, les troubles menstruels ont été mis sous surveillance devant une proportion importante de cas et notamment de cas de saignements utérins survenus chez des femmes ménopausées. Sur la période analysée, un seul nouveau cas, non grave, est survenu, n'apportant pas de nouvelle information susceptible de le modifier en signal potentiel. Les données pharmacoépidémiologiques françaises ont confirmé un risque augmenté de saignements utérins abondants suite à la primo-vaccination par vaccins anti-COVID-19 à ARNm. Il n'y a pas de donnée publiée concernant le Nuvaxovid®.

Il en est de même pour les acouphènes qui restent sous surveillance en l'absence de nouveaux éléments permettant d'en faire un signal sur la base des cas déclarés ou mis à jour sur la période de ce 3<sup>ème</sup> rapport.

Concernant les autres cas graves et inattendus, compte-tenu de leur très faible nombre et des facteurs de risque associés, il n'est pas possible de conclure, ni d'évoquer un signal potentiel à ce stade.

Au total, l'analyse des 111 cas rapportés avec le vaccin Nuvaxovid® ne remet pas en cause la balance bénéfice/risque du vaccin. **Il est proposé de fermer l'enquête nationale de pharmacovigilance de ce vaccin et d'effectuer une veille des cas marquants et le suivi des PSUSAs.**

## **ANNEXES**

➤ **Liste des documents d'intérêt et des références bibliographiques**

Les cas notifiés sont classés selon leur gravité (grave ou non grave) et de leur caractère attendu ou non (attendu si la description figure dans le résumé des caractéristiques du produit et la notice, inattendu si elle ne l'est pas). Si un cas d'effet indésirable est susceptible de constituer un signal potentiel de sécurité, il est immédiatement porté à la connaissance de l'ANSM.

A l'issue d'une analyse collégiale en comité de suivi, ces effets indésirables peuvent être classés en :

- **événements à surveiller** : l'analyse des cas remontés montre une gravité, une fréquence et/ou un caractère inattendu au regard de la connaissance du profil de risque, sans que les informations soient suffisamment étayées pour conclure sur un rôle du vaccin ;
- **signal potentiel** : l'analyse des cas remontés suggère un rôle potentiel du vaccin sans qu'il soit possible de conclure. Ces effets font l'objet d'une surveillance spécifique et sont transmis à l'Agence européenne des médicaments (EMA) ;
- **signal confirmé** : le lien entre l'effet indésirable et le vaccin est avéré. Des mesures de santé publique sont mises en place afin de prévenir ou réduire la probabilité de survenue du risque chez les personnes vaccinées.