

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS)
(bivalent, recombinant)

ABRYSVO,

poudre et suspension pour suspension injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

- Virus Respiratoire Syncytial
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 juin 2024, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

| | |
|--|--|
| <p>Place dans la stratégie thérapeutique</p> | <p>La Commission de la transparence considère que le vaccin ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.</p> |
| <p>Service médical rendu (SMR)</p> | <p>MODERE dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 juin 2024.</p> |
| <p>Intérêt de santé publique (ISP)</p> | <p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p> |
| <p>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</p> | <p>Pas de progrès dans la prise en charge.</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> – du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des |

- pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque),
- **de la démonstration d’une supériorité du vaccin ABRYSSVO** par rapport au placebo chez 34 383 sujets (étude RENOIR) en termes de réduction des IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes, (EV 67% IC_{96,66%} [29 ;86]) et 86% IC_{96,66%} [32 ;99] respectivement),
- **d’un profil de tolérance acceptable** du vaccin ABRYSSVO marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type fatigue (15,5 %) et douleurs au site d’administration (10,5%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré et un cas de syndrome de Miller-Fisher survenus 7 et 8 jours après l’administration d’ABRYSSVO ont été évalués par l’investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré (étude RENOIR).

Mais :

- d’un impact non démontré sur la réduction des IVRI-VRS sévères et des décès imputables aux infections à VRS ainsi que sur l’organisation des soins (réductions des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs),
- des données limitées dans les populations les plus à risque de décompenser lors d’une infection à VRS (sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque), ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population,

La Commission considère qu’en l’état actuel des données, ABRYSSVO (vaccin contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l’immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d’une infection à VRS.

| | |
|--------------------------------------|---|
| Population cible | La population cible est estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65 ans et plus. |
| Demande de données | <p>La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 27 juin 2024 précisant que la présente recommandation exige une réévaluation notamment au regard, des données définitives à venir issues des essais cliniques des vaccins AREXVY et ABRYSSVO, des données d’efficacité en vie réelle (<i>vaccine effectiveness</i>) notamment sur les hospitalisations et les décès imputables aux infections au VRS, en France et à l’étranger, et des données de pharmacovigilance.</p> <p>Pour les sujets âgés de 75 ans et plus et les sujets âgés de 65 ans et plus ayant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d’une infection à VRS, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, la Commission est favorable à la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2024/25), d’un suivi clinique commun aux vaccins VRS (ABRYSSVO et AREXVY) permettant de mesurer l’efficacité vaccinale et la tolérance de ces vaccins et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d’utilisation ; ainsi que d’une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes).</p> |
| Recommandations particulières | Sans objet. |

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| 1. Contexte | 4 |
| 2. Environnement médical | 6 |
| 2.1 Généralités sur la maladie ¹ | 6 |
| 2.2 Prise en charge actuelle | 10 |
| 2.3 Couverture du besoin médical | 10 |
| 3. Synthèse des données | 11 |
| 3.1 Données disponibles | 11 |
| 3.2 Synthèse des données d'efficacité (selon la recommandation vaccinale de la HAS) | 11 |
| 3.3 Profil de tolérance | 15 |
| 3.4 Modification du parcours de soins | 17 |
| 3.5 Programme d'études | 17 |
| 4. Discussion | 18 |
| 5. Conclusions de la Commission de la Transparence | 19 |
| 5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ¹ | 19 |
| 5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu | 20 |
| 5.3 Service Médical Rendu | 20 |
| 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu | 22 |
| 5.5 Population cible | 22 |
| 5.6 Demande de données | 23 |
| 6. Annexes | 23 |

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Août 2024

1. Contexte

| Résumé du motif d'évaluation | Inscription |
|---------------------------------------|---|
| Précisions | <p>La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.</p> <p>La HAS a émis des recommandations vaccinales contre le virus respiratoire syncytial (VRS), le 27 juin 2024¹ :</p> <p>La HAS recommande la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS, afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. La HAS considère que le vaccin AREXVY et le vaccin ABRYSSVO peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.</p> <p>La HAS rappelle que le vaccin AREXVY peut être administré de manière concomitante avec les vaccins inactivés de la grippe saisonnière (dose standard sans adjuvant, haute dose sans adjuvant, ou dose standard avec adjuvant) et le vaccin ABRYSSVO avec le vaccin de la grippe saisonnière (vaccin tétravalent, antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).</p> <p>En outre, étant donné que l'efficacité vaccinale après une dose de rappel par le vaccin AREXVY est similaire à celle obtenue après uniquement une dose sur deux saisons cumulées, et dans l'attente des données des études en cours relatives à l'efficacité d'une dose de rappel et à la durée de la protection vaccinale pour le vaccin Abryssvo, la HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primo-vaccination.</p> |
| Indication concernée par l'évaluation | <p>Indication de l'AMM :</p> <p>« ABRYSSVO est indiqué pour :</p> <ul style="list-style-type: none">– La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.– L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. <p>L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles »</p> <p>Périmètre de l'indication concerné par cet avis :</p> <p>« L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS »</p> |

¹ HAS. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. 27 juin 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination,le%20cadre%20de%20cette%20recommandation. [Consulté le 04/07/2024].

| | |
|---|---|
| | <p>Périmètre de l'indication non concerné par cet avis :</p> <p>L'indication « protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse » fera l'objet d'un avis complémentaire.</p> |
| <p>DCI (code ATC)</p> <p>Présentation concernée</p> | <p>Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) (J07BXX)</p> <p>ABRYSVO, poudre et suspension pour suspension injectable</p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 flacon en verre + 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL + adaptateur pour flacon + aiguille (CIP : 34009 302 755 7 3) – 5 flacons en verre + 5 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 5 adaptateurs pour flacon + 5 aiguilles (CIP : 34009 302 815 1 2) – 10 flacons en verre + 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 10 adaptateurs pour flacon + 10 aiguilles (CIP : 34009 302 815 2 9) |
| <p>Listes concernées</p> | <p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p> |
| <p>Laboratoire</p> | <p>PFIZER</p> |
| <p>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</p> | <p>Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2023</p> |
| <p>Conditions et statuts</p> | <p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none"> – Liste I |
| <p>Posologie dans l'indication évaluée</p> | <p><i>Femmes enceintes</i></p> <p>Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).</p> <p>Personnes âgées de 60 ans et plus</p> <p>Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p> <p>La sécurité et l'efficacité d'Abrysvo chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Des données limitées sont disponibles chez les adolescentes enceintes et leurs nourrissons (voir rubrique 5.1 du RCP).</p> <p>Mode d'administration</p> <p>Abrysvo doit être injecté par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras.</p> <p>Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.</p> <p>Pour les instructions concernant la reconstitution et la manipulation du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6 du RCP.</p> |
| <p>Classe pharmacothérapeutique</p> | <p>Il s'agit d'un vaccin du virus respiratoire syncytial bivalent (Antigène F du VRS du sous-groupe A et B stabilisé en forme préfusion) recombinant (produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant)</p> |
| <p>Mécanisme d'action</p> | <p>Abrysvo contient deux antigènes F du VRS recombinants stabilisés en forme préfusion représentant les sous-groupes VRS-A et VRS-B. La protéine F en forme préfusion est la cible principale des anticorps neutralisants qui bloquent l'infection par le VRS. Après administration intramusculaire, les antigènes F</p> |

| | |
|--|--|
| | en forme préfusion provoquent une réponse immunitaire qui protège contre la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS. |
| Information au niveau international | <p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Royaume-Uni : recommandé chez les sujets de 75 ans et plus ; • Allemagne : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus ; • Espagne : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus ; • Italie : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus ; – Pour les États-Unis : une AMM a été octroyée le 31 mai 2023 dans l'indication suivante : « Active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 60 years of age and older » |
| Evaluation par la Commission | <ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 3 juillet 2024. • Date d'adoption : 10 juillet 2024 • Date d'audition du laboratoire : 28 août 2024. – Contributions de parties prenantes : Non – Expertise externe : Non |

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie¹

Description de la maladie

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN, simple brin enveloppé classé dans la famille des *Pneumoviridae* du genre *orthopneumovirus*. Ce virus ubiquitaire, présentent deux sous-types A et B ayant une variabilité antigénique entre eux mais responsable des mêmes maladies. L'homme est le seul hôte du VRS, virus très contagieux pouvant se transmettre par contact direct via la salive, les éternuements, la toux et les mains où par contact indirect via les objets souillés (jouets, tétines...).

Le VRS touche l'ensemble de la population, du nouveau-né à l'adulte. Les symptômes les plus fréquents d'une infection par le VRS sont une congestion nasale, une toux légère et une fièvre modérée ou absente. Selon l'extension de l'atteinte infectieuse respiratoire, du haut vers le bas, l'expression clinique peut aller de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La diffusion du virus en profondeur le long de l'arbre respiratoire dépend de l'âge, de l'immunité naturelle acquise contre le virus et du terrain. La sévérité clinique de l'infection est liée à plusieurs facteurs comme l'étrécissement anatomique du calibre des bronchioles (particulièrement chez le nouveau-né), le rétrécissement de la lumière bronchiolaire pour certaines maladies avec défaillance neuromusculaire ou du système immunitaire (elle est ainsi plus sévère chez le sujet âgé).

Chez l'adulte, le VRS est responsable d'infections respiratoires aiguës (IRA) qui peuvent entraîner des complications graves telles que l'exacerbation d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente, une pneumopathie nécessitant une assistance respiratoire, voire le décès. En plus des complications graves, une infection à VRS chez les personnes âgées (surtout celles hospitalisées), peut entraîner une perte d'autonomie, un déclin de la capacité physique et une diminution de la qualité de vie.

Par ailleurs, l'infection naturelle ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS peuvent se produire tout au long de la vie.

Néanmoins, l'existence d'anticorps anti-VRS, liés à une infection antérieure, limite la gravité de la maladie, suggérant une protection partielle après l'infection primaire.

Cliniquement, il n'y a pas de définition de cas d'IRA spécifique au VRS car les signes respiratoires sont peu spécifiques et peuvent également être absents.

En Europe, dans un document commun décrivant les considérations opérationnelles pour la surveillance des virus respiratoires, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont donné une définition de cas d'IRA (et de syndrome grippal) et d'IRA sévère à utiliser pour les systèmes de surveillance sentinelle. Ainsi, la définition d'un cas d'IRA est fondée sur 3 critères (cliniques, de laboratoire et épidémiologiques) :

- Caractéristiques cliniques : apparition soudaine de symptômes et au moins un des 4 signes respiratoires suivants : toux, mal de gorge, essouffement, coryza et un jugement clinique d'une infection ;
- Critères de laboratoire : les analyses sont effectuées sur différents virus respiratoires incluant le SARS-CoV-2, le virus de la grippe et le VRS. Ils comprennent au moins un des quatre critères suivants : l'isolement du virus à partir d'un échantillon clinique, la détection de l'acide nucléique du virus dans un échantillon clinique, l'identification de l'antigène du virus par immunofluorescence directe et la réponse des anticorps spécifiques ;
- Critères épidémiologiques : lien épidémiologique par transmission interhumaine.

Ainsi, un cas d'IRA possible correspond à toute personne répondant aux critères cliniques, un cas probable à toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique et un cas confirmé à toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire.

En ce qui concerne les IRA sévères, la définition des cas correspond à une IRA associée à de la fièvre (ou à une fièvre $\geq 38\text{ C}^\circ$) et de la toux, apparue au cours des 10 derniers jours et nécessitant une hospitalisation.

En France, dans son avis relatif aux mesures de prévention des infections respiratoires virales, le HCSP précise qu'il convient de suspecter une infection à un virus respiratoire devant toute personne présentant un ou symptômes suivants :

- Signes généraux : température $\geq 38^\circ\text{C}$, parfois absente chez le sujet âgé, le nouveau-né ou le petit nourrisson (en particulier lors d'infection à VRS) et un syndrome pseudo-grippal : myalgies, arthralgies, céphalées, sensation de malaise général ;
- Signes respiratoires : signes d'infection respiratoire haute : rhinorrhée, pesanteur sinusienne, odynophagie, dysphonie, aspect de pharyngite à l'examen clinique, amygdalite ; des signes d'infection respiratoire basse : dyspnée, expectorations, douleurs thoraciques, signes de trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumonie à l'examen clinique et la toux.

Le VRS infecte les cellules des voies respiratoires supérieures et inférieures humaines. La symptomatologie chez l'adulte varie du simple rhume à la pneumopathie qui peut se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë. Il convient de distinguer les infections des voies respiratoires inférieures, touchant principalement la trachée, les bronches et le parenchyme pulmonaire, des infections des voies respiratoires supérieures constituées de rhinopharyngite, l'otite moyenne aiguë, la sinusite et l'angine aiguë.

L'atteinte des voies respiratoires inférieures est fréquente : plusieurs études ont rapporté des signes radiologiques de pneumonie chez 30 % à 67 % des patients infectés par le VRS et hospitalisés, et une progression vers une détresse respiratoire aiguë chez 8 % à 16 % de ces patients.

De plus, des facteurs de gravité identifiés et liés à l'hôte peuvent également expliquer l'hétérogénéité de la symptomatologie liée à l'infection par le VRS ; ainsi, outre les personnes âgées, les personnes ayant des comorbidités telles que des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), pulmonaires (BPCO, asthme), ou une immunodépression (cancer, greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organe) ont un risque élevé de maladie grave liée au VRS (infection des voies aériennes basse ou pneumonie, hospitalisation, hospitalisation en soins intensifs, décès).

Épidémiologie

Selon le dernier bilan d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) de la saison hivernale 2023-2024 deux pics successifs ont été observés durant cette saison : un pic fin décembre, lié à l'épidémie de bronchiolite et à la COVID-19, et un deuxième pic fin janvier, dû à l'épidémie grippale.

Le taux d'incidence des cas d'IRA dues au VRS vues en médecine de ville, tous âges confondus (dont 19 % étaient âgés de 65 ans et plus) au cours de la saison hivernale 2022-2023 (estimation du réseau sentinelle à partir des données d'incidences hebdomadaires des IRA et des taux de positivité hebdomadaires des cas d'IRA au VRS) :

- 448, IC_{95%} = [416 ; 480] cas pour 100 000 habitants, soit une incidence annuelle des cas, de 297 461, IC_{95%} = [276 403 ; 318 519].

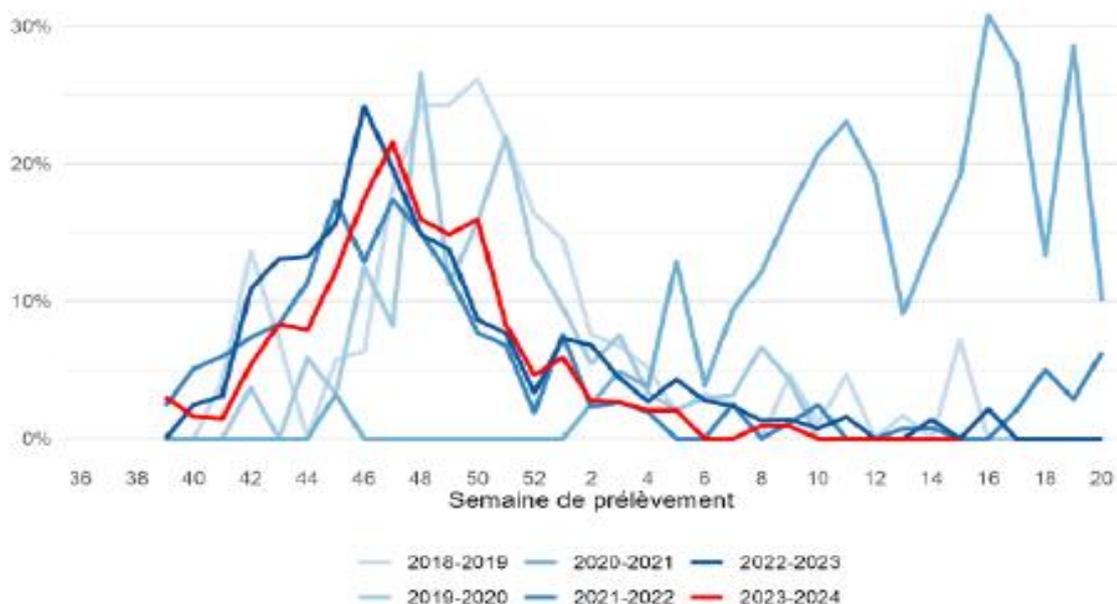
A titre de comparaison, au cours de la même saison hivernale :

- le taux d'incidence des cas d'IRA dues à la Covid-19 vues en médecine de ville était de 938 cas, IC_{95%} = [907 ; 969] /100 000 habitants ;
- le taux d'incidence des cas d'IRA dues à la grippe vues en médecine de ville était de 2 139 cas, IC_{95%} = [2 059 ; 2 219] /100 000 habitants.

Le taux de positivité pour la saison 2023-2024 :

- Tous âges confondus parmi les prélèvements réalisés en ville par les médecins du réseau Sentinelles : de 5,3 % à la mi-octobre (semaine 42) en début d'épidémie, de 21,5 % fin novembre (semaine 47), lorsque la valeur maximale a été observée et, de 5,9 % début janvier (semaine 1) en fin de l'épidémie (Figure 1) ;
- Chez les patients âgés de 60 ans et plus : 5 % (41/824) contre 23,7 % pour le SARS-CoV-2 et 15,1 % pour les virus grippaux.

Médecine de ville



Source : réseau Sentinelles, DUMG Rouen, CNR

Figure 1. Taux de positivité pour VRS des prélèvements réalisés en France hexagonale (Médecine de ville), Santé Publique France

La part du VRS dans les IRA à partir des données issues du Réseau sentinelles (cas d'IRA vues en médecine de ville) tous âges confondus :

- Pour la saison 2022-2023 : 7,6 % (342/4 506) contre 10,9 % pour le SARS-CoV-2 (490/4 511) et 31,4 % pour les virus grippaux (1 416/4 515)
- Pour la saison 2023-2024 : positivité du VRS est de 6,6 % (277/4 217) contre 15 % pour le SARS-CoV-2 et 21,4 % pour les virus grippaux.

Les données concernant l'adulte (> 18 ans) disponibles dans le dernier bulletin IRA qui dresse le bilan de la saison 2023-2024 et publié récemment par Santé Publique France, rapporte notamment les cas graves en réanimation et ceux dans les établissements médicaux sociaux ainsi que les données de surveillance virologique. Ainsi, pour les cas graves en réanimation, depuis la semaine 40, 876 (52 %) cas de grippe, 690 (41 %) cas de COVID-19 et 132 (8 %) cas d'infections à VRS (la surveillance des infections à VRS concerne uniquement les personnes âgées de 18 ans et plus) ont été signalés par les services de réanimation participant à la surveillance (surveillance non exhaustive). De plus, 25 co-infections grippe/SARS-CoV-2, 8 co-infections SARS-CoV-2/VRS et 4 co-infections grippe/VRS ont également été déclarées. Parmi les 132 cas d'infections à VRS, 61 % étaient âgés de 65 ans ou plus et les patients ayant au moins une comorbidité représentaient 94 % des cas. Un total de 19 décès a été signalé, dont 13 (68 %) chez les 65 ans et plus (données non consolidées). Enfin, les données de la surveillance virologique du VRS retrouvent un taux de positivité (tous âges confondus) du VRS parmi les prélèvements réalisés en milieu hospitalier (réseau RENAL) de 3,7 % en semaine 42, de 14,2 % en semaine 47 et de 6,8 % en semaine 1.

En France, à partir des études issues de la littérature, la mortalité intra-hospitalière variait entre 6,6 % et 12,8 % (parmi les sujets admis en unités de soins intensifs)^{2,3}. La présence importante de comorbidités chez les patients hospitalisés (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, BPCO, diabète et une immunodépression) a également été rapportée. L'âge (85 ans et plus), la présence de signes de gravité comme la neutropénie, l'insuffisance respiratoire aiguë, la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive et invasive, ont été identifiés comme facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière. L'étude observationnelle, rétrospective et monocentrique conduite par Recto et al. rapporte un taux de mortalité dû au VRS comparable à celui de la grippe⁴. Dans les méta-analyses incluant des études conduites dans les pays industrialisés la mortalité intra hospitalière variait également, entre 1,6 %, IC_{95%} = [0,7 ; 3,8] (sujets ≥ 65 ans) à 7,13 %, IC_{95%} = [5,40 ; 9,36] (sujets ≥ 60 ans)⁵.

2.2 Prise en charge actuelle

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de l'infection à VRS. La prise en charge repose principalement sur des traitements symptomatiques pour les manifestations cliniques bénignes (rhume, fièvre, toux) comme pour les formes graves nécessitant une oxygénothérapie ou une assistance respiratoire. Toutefois, le respect des mesures universelles d'hygiène et des gestes barrières peuvent réduire le risque d'infection chez l'adulte et réduire ainsi le fardeau de la maladie.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Le traitement suivant est considéré comme un CCP dans le périmètre de l'évaluation :

AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)) dispose d'une AMM dans l'indication « l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes de 60 ans et plus » mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

Des mesures préventives telles que des mesures d'hygiène simples sont envisageables pour réduire le fardeau de cette maladie (gestes barrières, lavage des mains fréquent, port du masque, aération des locaux, lavage des jouets et objets autour de l'enfant, ...). Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des sujets âgés.

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement insuffisamment couvert dans la prévention des infections respiratoires aiguës à VRS chez le sujet âgé de 60 ans et plus.

² Loubet P et al. Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study. *Journal of clinical virology* 2024;171:105635.

³ Celante H et al. Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: a multicentre retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection* 2023;29(7):943 e1- e8.

⁴ Recto C et al. Respiratory syncytial virus vs. Influenza virus infection: mortality and morbidity comparison over 7 epidemic seasons in an elderly population. *J Infect Dis* 2024.

⁵ Savic M et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. *Influenza and other Respiratory Viruses* 2023;17(1).

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS, relatives au vaccin ABRYSSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant))¹.

Il s'agit de :

- **Une étude de phase III (RENOIR)**, contrôlée contre placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (7 pays, aucun centre en France), d'une durée de 2 saisons, réalisée chez 34 383 adultes âgés de 60 ans et plus, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité d'une dose unique du vaccin ABRYSSVO.
- **Une étude de phase III (C3671006)**, contrôlée contre placebo, randomisée, en double-aveugle réalisée chez 1 403 adultes âgés de 65 ans et plus, dont l'objectif principal était d'évaluer la réponse immunitaire induite par la co-administration du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) avec le vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (VIGS) par rapport à l'administration séquentielle du VIGS puis de ABRYSSVO (RSVpreF), chez des sujets adultes âgés de 65 ans et plus.
- **Une étude de phase IIa (WI257521)**, contrôlée versus placebo, randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) dans une étude dite « de provocation » ou étude de modèle d'infection humaine (*Human Challenge Study*) chez des sujets âgés de 18 à 50 ans afin de documenter l'efficacité du vaccin RSVpreF sur la diminution de l'excrétion virale.

3.2 Synthèse des données d'efficacité (selon la recommandation vaccinale de la HAS)

Données d'immunogénicité

A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS.

Seules les données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 60 ans et plus un mois après la première dose du vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) sont disponibles à ce jour. Elles sont issues de l'étude de phase III RENOIR. Ces données incluent l'évaluation des titres des anticorps neutralisants anti VRS-A, anti VRS-B, et le VRS combiné A/B. Les analyses relatives à l'immunogénicité à médiation cellulaire n'étaient pas prévues au protocole de l'étude.

L'analyse de ces données montrent qu'une primovaccination, réalisée avec une seule dose, induit une élévation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour le VRS-A, le VRS-B et le VRS combiné A/B mesurés un mois après la vaccination (respectivement de 11,6, 12,7 et 12,1) indépendamment de l'âge et de l'existence de pathologies sous-jacentes.

Ces taux, mesurés à plus long terme (19 mois après la vaccination), diminuent régulièrement dans le temps, tout en restant supérieurs à ceux mesurés avant la vaccination.

Données d'efficacité vaccinale

Les principaux résultats de l'étude RENOIR observés lors des analyses principales, de fin de saison 1 et de saison 2 partielle sont présentés dans le Tableau 1, pour le critère de jugement principal et dans le Tableau 2, pour les critères de jugements secondaires et les analyses en sous-groupes (des critères de jugements principaux).

Tableau 1. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo dans l'étude RENOIR – Critères de jugement principaux

| | Analyse principale | Analyse de fin de saison 1 | Analyse saison 2 partielle |
|---|-------------------------|----------------------------|----------------------------|
| Population d'étude (N) | 32 624 | 36 134 | 20 019 |
| Effectif critères d'évaluation % (n) | | | |
| IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes | 0,13 (44) | 0,16 (58) | 0,34 (68) |
| ABRYSVO | 0,03 (11) | 0,04 (15) | 0,12 (23) |
| Placebo | 0,10 (33) | 0,12 (43) | 0,22 (45) |
| IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes | 0,05 (16) | 0,06 (20) | 0,08 (17) |
| ABRYSVO | 0,04 (14) | 0,01 (2) | 0,01 (3) |
| Placebo | 0,01 (2) | 0,05 (18) | 0,07 (14) |
| Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [ICX%]) | | | |
| IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes | 67% (IC96,66% [29 ;86]) | 65% (IC95% [36 ;82]) | 49% (IC95% [14 ;71]) |
| IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes | 86% (IC96,66% [32 ;99]) | 89% (IC95% [54 ;99]) | 79% (IC95% [23 ;96]) |

Tableau 2. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo dans l'étude RENOIR – Critère de jugements secondaires et analyses en sous-groupes

| Critère d'évaluation | Analyse principale | Analyse de fin de saison 1 | Analyse saison 2 partielle |
|---|--------------------|----------------------------|----------------------------|
| Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisation) | | | |
| | Non évalué | | |
| Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des IRA-VRS | | | |
| | 62% [37 ;78] | 62% [44 ;75] | Données non transmises |
| Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC96,66%]) en prévention des IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes - Analyses en sous-groupe | | | |
| Type de VRS | | | |
| VRS-A | 89% [11 ;100] | 81% [35 ;97] | Données non transmises |
| VRS-B | 57% [-1 ;83] | 54% [5 ;79] | Données non transmises |
| Age | | | |
| ≥65 ans | 83 % [50 ;99] | Données non transmises | Données non transmises |
| 60-69 ans | 58% [-7 ;85] | 60% [14 ;83] | Données non transmises |
| 70-79 ans | 78% [-19 ;98] | 67% [-10 ;92] | Données non transmises |
| ≥80 ans | 80% [-104 ;100] | 83% [-37 ;100] | Données non transmises |
| Facteur de risque | | | |
| Sans facteur de risque | 71% [11 ;92] | 67% [19 ;88] | Données non transmises |
| ≥1 facteur de risque | 63% [-8 ;89] | 64% [15 ;86] | Données non transmises |
| ≥1 facteur de risque cardiopulmonaire | 33% [-214 ;88] | 44% [-87 ;85] | Données non transmises |
| Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC96,66%]) en prévention des IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes - Analyses en sous-groupe | | | |
| Type de VRS | | | |
| VRS-A | 67% [-394 ;100] | 80% [-78 ;100] | Données non transmises |

| | | | |
|---------------------------------------|------------------|------------------------|------------------------|
| VRS-B | 90% [22 ;83] | 92% [44 ;99] | Données non transmises |
| Age | | | |
| ≥65 ans | 90 % [25 ;100] | Données non transmises | Données non transmises |
| 60-69 ans | 78% [-19 ;98] | 82% [17 ;98] | Données non transmises |
| 70-79 ans | 100% [-574 ;100] | 100% [-52 ;100] | Données non transmises |
| ≥80 ans | 100% [-191 ;100] | 100% [-142 ;100] | Données non transmises |
| Facteur de risque | | | |
| Sans facteur de risque | 100% [2 ;100] | 100% [31 ;100] | Données non transmises |
| ≥1 facteur de risque | 75% [-39 ;98] | 82% [17 ;98] | Données non transmises |
| ≥1 facteur de risque cardiopulmonaire | 50% [-302 ;96] | 67% [-86 ;97] | Données non transmises |

L'efficacité vaccinale (EV) du vaccin ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) a été évaluée **sur deux critères de jugement principaux : IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes, et estimée à 67% (IC96,66% [29 ;86]) et 86% (IC96,66% [32 ;99])** respectivement, dans l'analyse principale. A noter qu'aucune différence significative en termes d'efficacité clinique ne peut être identifiée entre ces deux critères. Aucune différence ne peut également être identifiée entre les estimations de l'efficacité vaccinale (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes) entre l'analyse principale, l'analyse de fin de saison 1 et l'analyse de la saison 2 partielle. Les définitions d'IVRI-VRS et d'IRA-VRS utilisées dans l'étude clinique RENOIR sont différentes des définitions de cas d'IVRI-VRS et IRA-VRS établies par l'ECDC et l'OMS sur lesquelles sont fondés les systèmes actuels de surveillance en place pour les infections à VRS. De plus, malgré le recrutement de plus de 32 000 participants, les estimations d'efficacité clinique ont été effectuées sur un nombre relativement faible d'évènements identifiés (un total de 44 IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et un total de 16 IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes).

L'EV du vaccin ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) en prévention des IRA-VRS (infection les moins sévères avec au moins 1 symptôme, critère de jugement secondaire) a été estimée à environ 62% dans les deux analyses (analyse principale et analyse de fin de saison 1). L'efficacité vaccinale du vaccin ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) n'a pas pu être estimée sur les IVRI-VRS sévères car le nombre d'IVRI-VRS sévères n'a pas atteint le nombre minimum de cas requis permettant cette analyse.

L'EV par séro groupe (chez le VRS A et le VRS B) était difficilement interprétable (intervalles de confiance larges). En ce qui concerne les analyses en fonction de l'âge, l'efficacité vaccinale était significative uniquement chez les 60-69 ans et dans l'analyse de la fin de saison 1.

L'efficacité vaccinale chez les participants âgés de 65 ans et plus a été évaluée uniquement en analyse principale. Les estimations sont similaires à celles réalisées sur l'ensemble de la population d'étude. Cependant, il faut noter que les incertitudes autour de la mesure de l'efficacité vaccinale par classe d'âge sont importantes compte-tenu des très faibles effectifs, et que ceci est accentué pour les mesures de l'efficacité vaccinale dans les classes d'âges les plus âgées (à partir de 70 ans). L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les participants âgés de 60-64 ans et présentant des comorbidités n'a pas été effectuée.

Au total, l'étude RENOIR ne répond pas aux questions d'intérêt suivantes validées au moment du cadrage, à savoir : évaluation de l'efficacité de ce vaccin contre le fardeau hospitalier porté par les infections VRS, contre les décès imputables à une pneumonie à VRS et contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par

le VRS chez l'adulte de plus de 60 ans. De plus, les populations présentant des comorbidités ont été exclues (exclusion des personnes immunodéprimées ou recevant un traitement systémique chronique avec une thérapie immunosuppressive) ou peu représentées dans l'étude RENOIR (50% présentaient un âge ≤ 67 ans, 49% des participants ne présentant pas de facteurs de risque, 6% présentant une BPCO dont la dose de traitement ne dépassait pas à 10 mg/jour de prednisone, 2% étaient atteints d'une insuffisance cardiaque congestive

En conclusion, l'efficacité vaccinale dans les populations et questions d'intérêt de la recommandation HAS, pour le vaccin Abrysvo, est difficilement évaluable. Les seules évaluations disponibles à ce jour pour le vaccin Abrysvo concernent donc les infections respiratoires dues au VRS pouvant être suivies par les services de soins de ville ou celles qui ne nécessitent pas systématiquement un recours à ces services (les IVRI-VRS identifiées dans l'étude clinique RENOIR n'ont pas systématiquement mené à une consultation médicale) comportant les limites énoncées en début de paragraphe.

Données de co-administration

La co-administration du vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec un vaccin antigrippal (avec ou sans adjuvant) a démontré la non-infériorité en termes d'immunogénicité par rapport à chacun d'eux administré seul. Il n'existe actuellement aucune étude de co-administration avec d'autres vaccins comme les vaccins contre la Covid-19.

Données d'acceptabilité

En France, un rapport d'enquête portant sur l'acceptabilité du vaccin contre les infections à VRS chez l'adulte a été identifié. L'enquête ICOVAC vague 2⁶ s'est déroulée entre le 24 novembre et 21 décembre 2023 incluant un échantillon de 2169 personnes, représentatif de la population adulte résidant en France métropolitaine selon l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, la taille de l'agglomération et la région de résidence (méthode des quotas). Cette enquête évaluait les connaissances de la population interrogée sur le VRS et son degré d'acceptation envers la vaccination. En décembre 2023, 22 % des Français n'avaient « pas du tout » entendu parler du VRS, 18 % « pas vraiment », 40 % « vaguement » et 20 % « tout à fait ». Les trois quarts ne savaient pas que ce virus causait des infections respiratoires chez l'adulte, un sur cinq le savait vaguement, et moins d'un sur dix disait « tout à fait » le savoir. Parmi les personnes enquêtées, 61 % se déclaraient favorables à la vaccination VRS adulte protégeant les personnes âgées et les personnes avec un système immunitaire faible, 17 % restaient indécis et 22 % étaient défavorables. Les femmes se déclaraient favorables à 54%, contre 69 % pour les hommes. A noter que les plus âgés ne se déclaraient pas plus fréquemment favorables à cette vaccination. Parmi les enquêtés qui avaient indiqué savoir « tout à fait » que le VRS peut causer des infections respiratoires chez l'adulte, 70 % étaient favorables, contre 56 % de ceux ayant répondu « pas du tout ». Les plus favorables à la vaccination VRS des adultes avaient une opinion favorable de la vaccination en général, étaient plus fréquemment au courant des infections à VRS chez l'adulte, et avaient une plus grande confiance envers la science et l'industrie pharmaceutique. Les auteurs de ce rapport concluent donc que la vaccination contre le VRS recueillait une majorité d'opinions favorables en France mais que peu de français ont conscience du fardeau de ces infections à VRS, ce qui semble avoir un impact sur les opinions sur cette vaccination.

⁶ Gagneux-Brunon A., Botelho-Nevers E, Peretti-Watel P., Verger P., Ward J.K., Enquête ICOVAC Vague 2 : opinions des Français sur les vaccins à l'hiver 2023, CNRS-INSERM-ORS-PACA, 8 pages, avril 2024

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude RSV C3671013 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

Au total, plus de 17 000 sujets de 60 ans et plus ont reçu le vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) dans le cadre des études cliniques et principalement dans l'étude RENOIR. Les données de tolérance ont montré un bon profil de tolérance avec des réactions locales et les événements systémiques survenus après l'administration du vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) de sévérité légère à modérée.

Les événements indésirables rapportés chez les sujets exposés ont montré :

Une incidence plus élevée d'EI sollicités dans le groupe ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) par rapport au groupe placebo (12,1% contre 6,6% pour les réactions locales, et 27,4% contre 25,7% pour les réactions systémiques rapportées dans l'étude RENOIR comptant l'effectif le plus important de patients inclus). Les EI sollicités les plus fréquents ont été la douleur au site d'administration et la fatigue.

Les pourcentages de participants ayant eu des EI dans le mois suivant la vaccination ont été de 9,0% dans le groupe ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) contre 8,5 % dans le groupe placebo (étude RENOIR). L'incidence des EI sévères a été $\leq 0,4\%$ dans les deux groupes.

Les EI évalués comme étant liés à la vaccination ont été rapportés à une fréquence de 1,4% contre 1,0% dans les groupes ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et placebo, respectivement.

La fréquence des EI graves a été comparable entre les groupes ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et placebo (9,0% % contre 8,5 % dans l'étude RSV C3671013).

Dans le cadre de l'étude RENOIR, les EI évalués comme étant liés à la vaccination par l'investigateur ont été rapportés à une fréquence de 1,4 % contre 1,0% dans les groupes ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et placebo, respectivement.

Les pourcentages de sujets ayant des EIG signalés jusqu'à 13 mois après la vaccination ont été comparables entre les groupes ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et placebo (13,0 % contre 12,8 % dans l'étude (étude RENOIR). Un mois après la vaccination, le pourcentage de sujets ayant rapporté des EI sévères a été de 0,4% dans le groupe Abryssvo, 0,3% dans le groupe placebo. Dans l'étude RENOIR, des EIG ont été considérés comme liés au traitement chez 3 sujets du groupe Abryssvo (aucun du groupe placebo). Il s'agit d'un cas d'hypersensibilité, d'un cas de syndrome de Miller Fisher, et d'un cas de **syndrome de Guillain-Barré (EI ayant engagé le pronostic vital)**.

A la date du gel de base pour l'analyse principale, 52 (0,3%) sujets du groupe Abryssvo et 49 (0,3%) sujets du groupe placebo étaient décédés. Parmi les décès survenus dans le cadre des études cliniques RENOIR et C3671006 aucun n'a décès n'a été considéré comme lié au vaccin.

L'analyse des données issues de l'étude évaluant la co-administration du vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec le vaccin contre la grippe saisonnière ne met pas en évidence de différence cliniquement significative en termes d'évènements indésirables dans le cas d'une administration concomitante ou séquentielle des deux vaccins.

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR d'ABRYSSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) bivalent, recombinant)) version 0.3 datant du 27 juin 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

| | |
|--------------------------------------|--|
| Risques importants identifiés | - Non |
| Risques importants potentiels | - Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (sujets âgés) |
| Informations manquantes | - Utilisation chez les femmes enceintes immunodéprimées et les grossesses à haut risque - Utilisation chez les personnes âgées ≥60 ans immunodéprimées ou présentant une insuffisance rénale ou hépatique |

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Personnes âgées de 60 ans et plus

Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs au site de vaccination (11 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition. *Liste tabulée des effets indésirables*

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes :

- Très fréquent (≥ 1/10) ;
- Fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
- Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
- Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ;
- Très rare (< 1/10 000) ;
- Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité. »

Tableau des effets indésirables suite à l'administration d'ABRYSSVO

| Classe de systèmes d'organes | Effets indésirables Personnes âgées de ≥ 60 ans |
|--|--|
| Affections du système immunitaire | |
| Hypersensibilité | Très rare |
| Affections du système nerveux | |
| Syndrome de Guillain-Barré | Rare ^a |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| Douleurs au site de vaccination | Très fréquent |
| Rougeur au site de vaccination | Fréquent |
| Gonflement au site de vaccination | Fréquent |

^a Dans une étude menée chez des personnes âgées de 60 ans et plus, un cas de syndrome de Guillain-Barré et un cas de syndrome de Miller-Fisher ont été signalés et sont respectivement survenus 7 et 8 jours après l'administration d'Abrysvo ; ces cas ont été évalués par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré. Ces deux cas présentaient des facteurs confondants ou une autre étiologie. Un cas supplémentaire, survenu 8 mois après avoir reçu Abrysvo, a été évalué par l'investigateur comme étant non lié au vaccin administré. Un cas de syndrome de Guillain-Barré a été signalé dans le groupe placebo 14 mois après l'administration.

3.4 Modification du parcours de soins

ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) est susceptible d'améliorer le parcours de soins en réduisant le fardeau des IRA à VRS chez les sujets âgés de 60 ans et plus et ceux ayant des facteurs de risque d'infection grave à VRS.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Études cliniques interventionnelles

Tableau 3 : Etude dans l'indication concernée par la demande

| Nom de l'étude | Description | Objectifs de l'étude | Disponibilité des données |
|-------------------------------------|---|---|--|
| C3671013 RENOIR (NCT05035212) | Sous-études d'extension A & B de l'étude pivot de phase III | Evaluer la revaccination à 1 an (A) et à 2 ans (B) après la vaccination initiale chez des personnes âgées de ≥ 60 ans | En cours Last subject last visit estimés : – Sous-étude A : septembre 2025 – Sous-étude B : mars 2025 |

Études en vie réelle

Dans le cadre du plan de gestion européen, deux études non-interventionnelles post-autorisation d'évaluation de la sécurité du vaccin ABRYSVO (RSVpreF) chez les personnes âgées de 60 ans et plus seront mise en place (Tableau 4).

Tableau 4 : Etudes en vie réelle planifiée

| Nom de l'étude | Description | Objectifs de l'étude | Disponibilité des données |
|----------------|--|---|--|
| C3671031 | Etude non interventionnelle de sécurité post-commercialisation | Evaluation du risque de syndrome de Guillain-Barré, d'autres affections démyélinisantes immunes et de polyneuropathies après administration du vaccin RSVpreF chez des personnes âgées aux Etats-Unis | Etude planifiée Soumission du protocole final à la FDA : novembre 2023 Soumission du rapport final à la FDA : mai 2030 |
| C3671038 | Etude non interventionnelle de sécurité post-commercialisation | Evaluation de la sécurité chez des personnes âgées de ≥ 60 ans immunodéprimées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique en vie réelle en Europe | Etude planifiée Soumission du protocole : mars 2024 Soumission du rapport final : septembre 2029 |

→ Dans d'autres indications

Indication d'immunisation active des adultes âgés de 18 à <60 ans à risque élevé d'infections à VRS en raison de comorbidités et chez les adultes immunodéprimés

Tableau 5 : Etude dans une autre indication

| Nom de l'étude | Description | Objectifs de l'étude | Disponibilité des données |
|-------------------------------------|--|---|--|
| C3671023* MONET (NCT05842967) | Etude de phase III de tolérance, de sécurité et d'immunogénicité | Sous-étude A : étude de ph III en double-aveugle, randomisée et contrôlée par le placebo chez des adultes âgés de 18 à <60 ans à risque élevé d'infections à VRS en raison de comorbidités. Sous-étude B : étude de ph III monobras, en ouvert chez des adultes immunodéprimés (environ 100 sujets de 18-59 ans et 100 sujets de ≥ 60 ans) | En cours depuis mai 2023 Primary completion date (CT.gov) : mars 2024 |

- Indication d'immunisation passive des nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse
- Dans le cadre du plan de gestion européen, une étude non interventionnelle post-autorisation d'évaluation de la sécurité du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) chez les femmes enceintes et les nourrissons sera mise en place (Tableau 6).

Tableau 6 : Etudes en vie réelle dans une autre indication

| Nom et statut de l'étude | Objectifs | Questions de sécurité | Critères de jugement | Calendrier prévisionnel |
|--|---|--|--|---|
| Safety of respiratory syncytial virus stabilised prefusion F subunit vaccine (RSVpreF) in pregnant women and their offspring in a real world setting in Europe (C3671026) Planifiée | Évaluer la tolérance du vaccin RSVpreF chez toutes les femmes enceintes et leurs enfants, y compris les femmes enceintes immunodéprimées et les grossesses à haut risque. | Utilisation chez les femmes enceintes et les grossesses à risque Syndrome de Guillain-Barré | Estimer la prévalence et les ratios de taux d'événements indésirables maternels et anomalies de la grossesse, à la naissance ou après la naissance chez toutes les femmes enceintes éligibles et leurs enfants ayant reçu le vaccin RSVpreF, par rapport à un groupe de comparaison apparié de femmes enceintes et de leurs enfants n'ayant pas reçu le vaccin RSVpreF | Soumission du protocole de l'étude : 31 mars 2024 Soumission du rapport final de l'étude : 30 septembre 2029 |

4. Discussion

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque);
- **des données d'efficacité du vaccin ABRYSSVO** versus placebo chez 34 383 sujets montrant :
 - une réduction des IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes (0,03 % dans le groupe ABRYSSVO vs 0,1 % dans le groupe vaccin soit une EV à 67% IC_{96,66%} [29 ;86]) et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes (0,04 % dans le bras ABRYSSVO vs 0,01 % dans le groupe placebo soit une EV à 86% IC_{96,66%} [32 ;99] respectivement) ;

- une absence d'estimation de l'efficacité vaccinale du vaccin ABRYSSVO sur les IVRI-VRS sévères en raison d'un nombre d'IVRI-VRS sévères trop faible ;
 - des incertitudes importantes autour de la mesure de l'efficacité vaccinale par classe d'âge en raison des très faibles effectifs, et que ceci est accentué pour les mesures de l'efficacité vaccinale dans les classes d'âges les plus âgées (à partir de 70 ans). L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les participants âgés de 60-64 ans et ayant des comorbidités n'a pas été effectuée.
- **des données d'immunogénicité** du vaccin ABRYSSVO disponibles à ce jour chez les personnes de 60 ans et plus montrant :
- une élévation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour le VRS-A, le VRS-B et le VRS combiné A/B mesurés un mois après une dose indépendamment de l'âge et de l'existence de pathologies sous-jacentes.
 - une diminution dans des taux mesurés à plus long terme (19 mois après la vaccination), tout en restant supérieurs à ceux mesurés avant la vaccination.
- **des données de tolérance** du vaccin ABRYSSVO évaluées chez plus de 17 000 sujets de 60 ans et plus montrant un profil de tolérance acceptable marquée par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type fatigue (15,5 %) et douleurs au site d'administration (10,5%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré et un cas de syndrome de Miller-Fisher survenus 7 et 8 jours après l'administration d'ABRYSSVO ont été évalués par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré.

Il est attendu un impact d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités, en particulier dans la réduction des cas d'IVRI à VRS sévères et des hospitalisations dues au VRS.

Cependant, l'impact sur la réduction des infections sévères, des hospitalisations, du transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est à ce jour pas démontré dans les études cliniques.

En conséquence, ABRYSSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique¹

La HAS recommande la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS, afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. La HAS considère que le vaccin AREXVY et le vaccin ABRYSSVO peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez **les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

La HAS rappelle que le vaccin AREXVY peut être administré de manière concomitante avec les vaccins inactivés de la grippe saisonnière (dose standard sans adjuvant, haute dose sans adjuvant, ou dose standard avec adjuvant) et le vaccin ABRYSVO avec le vaccin de la grippe saisonnière (vaccin tétravalent, antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

En outre, étant donné que l'efficacité vaccinale après une dose de rappel par le vaccin AREXVY est similaire à celle obtenue après uniquement une dose sur deux saisons cumulées, et dans l'attente des données des études en cours relatives à l'efficacité d'une dose de rappel et à la durée de la protection vaccinale pour le vaccin Abrysvo, **la HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primovaccination.**

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

La Commission de la transparence considère qu'ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est le vaccin AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)). Ce vaccin a fait l'objet d'un développement concomitant au vaccin ABRYSVO et n'est pas commercialisé, ni pris en charge en France à date du présent avis.

5.3 Service Médical Rendu

- Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est modéré.
- Il existe une alternative thérapeutique : AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les personnes âgées, celles ayant des comorbidités ont un risque élevé de maladie grave liée au VRS (infection des voies aériennes basse ou pneumonie, hospitalisation, hospitalisation en soins intensifs, décès),
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au VRS chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS ;
- du fait qu'ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) apporte une réponse partielle au besoin identifié chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité en termes de réduction des MVRI à VRS et de l'absence de démonstration sur la réduction MVRI sévères ;
 - mais de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations, des transferts en unité de soins intensifs ou en réanimation) ;

ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) est modéré dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juin 2024, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d' ABRYSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juin 2024 et aux posologies de l'AMM, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque),
- **de la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSV0** par rapport au placebo chez 34 383 sujets (étude RENOIR) en termes de réduction des IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes, (EV 67% IC_{96,66%} [29 ;86]) et 86% IC_{96,66%} [32 ;99] respectivement),
- **d'un profil de tolérance acceptable** du vaccin ABRYSV0 marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type fatigue (15,5 %) et douleurs au site d'administration (10,5%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré et un cas de syndrome de Miller-Fisher survenus 7 et 8 jours après l'administration d'ABRYSV0 ont été évalués par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré (étude RENOIR).

Mais :

- d'un impact non démontré sur la réduction des IVRI-VRS sévères et des décès imputables aux infections à VRS ainsi que sur l'organisation des soins (réductions des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs),
- des données limitées dans les populations les plus à risque de décompenser lors d'une infection à VRS (sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque), ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population,

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

5.5 Population cible

La population cible d'ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) correspond à l'ensemble des sujets âgés de 75 ans et plus et des sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

Selon les données de l'INSEE au 1er janvier 2024 :

- le nombre de sujet âgé de 75 ans et plus est de 7 106 175.
- Le nombre de sujets âgés de 65 à 74 ans est de 7 619 295, cependant nous ne disposons pas de données permettant d'estimer la proportion ayant au moins un facteur de risque d'infections graves à VRS. A titre indicatif, selon Santé publique France, 2,3% de la population française serait atteinte d'une insuffisance cardiaque et jusqu'à 10% chez les sujets de plus de 70 ans.

La prévalence de la BPCO varie selon les études entre 3,2% et 16% sans précision sur les tranches d'âge. Aussi le nombre de sujets susceptibles de recevoir le vaccin sera vraisemblablement restreints.

Aussi, la population cible pourrait être estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65ans et plus.

La population cible est estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65 ans et plus.

5.6 Demande de données

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 27 juin 2024 précisant que la présente recommandation exige une réévaluation notamment au regard, des données définitives à venir issues des essais cliniques des vaccins AREXVY et ABRYVVO, des données d'efficacité en vie réelle (*vaccine effectiveness*) notamment sur les hospitalisations et les décès imputables aux infections au VRS, en France et à l'étranger, et des données de pharmacovigilance.

Pour les sujets âgés de 75 ans et plus et les sujets âgés de 65 ans et plus ayant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS, considérant les données disponibles et le recul encore insuffisant, la Commission est favorable à la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2024/25), d'un suivi clinique commun aux vaccins VRS (ABRYVVO et AREXVY) permettant de mesurer l'efficacité vaccinale et la tolérance de ces vaccins et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation ; ainsi que d'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes).

6. Annexes



recommandation_st
rategie_vaccinale_de

ABRYVVO, 28 août 2024

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr