

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)

ABRYSVO,

poudre et solvant pour solution injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement dans 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 selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère qu'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 6 juin 2024. Il doit être utilisé dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.
Service médical rendu (SMR)	MODERE dans 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 selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Un progrès thérapeutique dans la prise en charge. Compte tenu : <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 nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ; – de la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSVO par rapport au placebo chez 6975 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse

en termes de réduction des cas d'IVRI-VRS sévères jusqu'à J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSV0 vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV de 69,4 % [44,3 ; 84,1] ;

- **d'un profil de tolérance acceptable** du vaccin ABRYSV0 marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, un suivi de pharmacovigilance est nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent) ;

Mais :


- d'une réduction non significative de l'incidence des cas d'IVRI-VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSV0 vs 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance :
 - d'une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, $IC_{99,17\%} = [15,9 ; 89,5]$ rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - d'un impact non démontré sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité imputables aux infections à VRS ;
 - de l'absence de donnée comparative permettant de différencier de manière robuste la vaccination maternelle durant la grossesse par rapport à la stratégie alternative d'immunisation passive dès la naissance par anticorps monoclonal ;

la Commission considère qu'ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

Population cible	La population cible est estimée à 280 000 femmes enceintes.
Demande de données	<p>La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de juin 2024 qui insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.</p> <p>Par ailleurs, la Commission recommande la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2024/25), d'un suivi clinique commun des stratégies cliniques préventives (vaccins VRS et anticorps monoclonaux) permettant de mesurer l'efficacité et la tolérance de ces stratégies 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). La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.</p>
Recommandations particulières	Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	4
2. Environnement médical	6
2.1 Généralités sur la maladie	6
2.2 Prise en charge actuelle	7
2.3 Couverture du besoin médical	9
3. Synthèse des données	9
3.1 Données disponibles	9
3.2 Synthèse des données d'efficacité	10
3.3 Profil de tolérance	13
3.4 Modification du parcours de soins	15
3.5 Programme d'études	15
4. Discussion	16
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	17
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ¹	17
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	18
5.3 Service Médical Rendu	18
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	20
5.5 Population cible	20
5.6 Demande de données	21
6. Annexes	21

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 – Juillet 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.</p> <p>La HAS a émis des recommandations vaccinales contre le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les femmes enceintes afin de protéger les nourrissons contre les infections à VRS le 6 juin 2024.</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. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles » <p>Périmètre de l'indication concerné par cet avis :</p> <p>« 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 ».</p> <p>Périmètre de l'indication non concerné par cet avis :</p> <p>L'indication « immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS » fera l'objet d'un avis complémentaire.</p>
DCI (code ATC) Présentations concernées	<p>Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) (J07BX05)</p> <p>ABRYSSVO, poudre et solvant pour solution 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(s) (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)
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	<p>Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2023</p> <p>Plan de gestion des risques avec activités de pharmacovigilance additionnelles</p> <p>Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Non</p>
Conditions et statuts	<p>Conditions de prescription et de délivrance</p> <ul style="list-style-type: none">– Liste I

Posologie dans l'indication évaluée	Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée chez la femme enceinte entre la 24 ^{ème} et la 36 ^{ème} semaine d'aménorrhée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	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)
Mécanisme d'action	<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 en forme préfusion provoquent une réponse immunitaire qui protège contre la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS.</p> <p>Chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec Abrysvo entre la 24^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhée, la protection contre la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS est due au transfert transplacentaire d'anticorps neutralisant le VRS. Les adultes âgés de 60 ans et plus sont protégés par une immunisation active.</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <p>Pour les Etats-Unis : ABRYSSVO a obtenu une AMM le 21/08/2023 dans les indications suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> – «Active immunization of pregnant individuals at 32 through 36 weeks gestational age for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) and severe LRTD caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants from birth through 6 months of age. – Active immunization for the prevention of LRTD caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 60 years of age and older.» <p>Pour l'Europe :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Royaume-Uni : prise en charge ; – Allemagne : demande de prise en charge en cours ; – Pays-Bas : demande de prise en charge en cours ; – Belgique : demande de prise en charge en cours ; – Espagne : prise en charge ; – Italie : prise en charge.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 10 juillet 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 avant tout de l'âge et de l'immunité naturelle acquise contre le virus et du terrain. La sévérité clinique de l'infection est liée à plusieurs facteurs comme l'étroitesse anatomique du calibre des bronchioles (nouveau-né et jeune nourrisson de moins de 3 à 6 mois, a fortiori prématuré), le rétrécissement de la lumière bronchiolaire (nourrissons et enfants porteurs de cardiopathies avec shunt gauche/droit ou atteints de maladies respiratoires chroniques comme la dysplasie broncho-pulmonaire) ou à tout âge pour certaines maladies avec défaillance neuromusculaire ou du système immunitaire (elle est ainsi également plus sévère chez le sujet âgé).

Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'infection des voies aériennes supérieures peut se compliquer d'une bronchiolite. Les infections des voies respiratoires inférieures représentent l'essentiel du fardeau clinique et hospitalier du VRS et sont diagnostiquées majoritairement comme bronchiolites (80 %) et pneumonie (19 %) chez les nourrissons de moins de 6 mois.

La bronchiolite aiguë du nourrisson est caractérisée par une gêne respiratoire témoignant de l'atteinte des voies respiratoires inférieures : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés le plus souvent d'une polypnée et de signes de lutte respiratoire. Dans la majorité des cas, la bronchiolite est bénigne et guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours, mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines. Dans de rares cas, la bronchiolite impose une hospitalisation voire une admission en réanimation (<1 %).

Les nourrissons hospitalisés pour bronchiolite sont majoritairement sans facteur de risque autre que leur jeune âge, et leur saison de naissance ; ils sont le plus souvent nés à terme et sans comorbidité. Les bronchiolites à VRS peuvent être suivies d'épisodes récurrents de respiration sifflante et semble également impliquée dans la survenue d'un asthme.

Enfin, une infection naturelle à VRS ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS sont fréquentes.

¹ HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. 6 juin 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505344/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes#:~:text=Au%20terme%20de%20son%20%C3%A9valuation,cadre%20de%20cette%20strat%C3%A9gie%20vaccinale.

Épidémiologie

En France, le VRS circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. Au cours des saisons épidémiques de 2015 à 2020, la part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était en moyenne de 8,2 % (étendue : 7,8-8,9) parmi les actes SOS Médecins, de 12,6 % (étendue : 11,7-14,8) parmi les passages aux urgences, de 29,6 % (étendue : 27,3-33,0) parmi les hospitalisations après passage aux urgences. Les valeurs de la saison 2023-2024 sont restées dans des valeurs comparables ou légèrement supérieures pour les passages aux urgences autour du pic épidémique, et inférieures à celles de la saison 2022-2023.

Avant l'émergence du SARS-CoV-2, l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier. Depuis l'émergence de la COVID-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées. L'épidémie de la saison 2023-2024 a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la COVID-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tardivement que les deux saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de COVID-19.

La mise en place en 2023-2024 d'une surveillance pilote des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique volontaires a permis de montrer l'importance des infections dues au virus respiratoire syncytial (VRS) dans cette population : le VRS a été impliqué pour 73 % des cas admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié pour 63 % des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79 %) et 28 % des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.

2.2 Prise en charge actuelle

La prise en charge médicale d'une infection à VRS repose principalement sur l'administration d'anticorps monoclonaux : SYNAGIS (palivizumab) et BEYFORTUS (nirsévimab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque.

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention a été étendue aux nourrissons sans facteur de risque par BEYFORTUS (nirsévimab) dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse indiqués pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nourrissons.

Tableau 1. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR ISP	ASMR
Anticorps monoclonal				
BEYFORTUS (nirsévimab) Sanofi Pasteur Europe	BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.	19/07/2023 Inscription	SMR faible ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.
			SMR modéré ISP	ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.
SYNAGIS (palivizumab) AstraZeneca AB	SYNAGIS est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : <ul style="list-style-type: none"> – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique 	19/12/2007 Réévaluation	SMR faible ISP	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge : <ul style="list-style-type: none"> – des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale ; – des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygène-dépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.

➔ Traitements non-médicamenteux

Selon Santé Publique France, 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, ...)². Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des nourrissons les plus jeunes et les plus fragiles.

² Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/epidemie-de-bronchiolite-en-france-rappel-des-recommandations-de-prevention-et-de-prise-en-charge>

2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) est l'unique vaccin disponible dans la prévention des infections à VRS chez les nourrissons par administration à la femme enceinte, sa mise à disposition permettrait d'élargir les choix de prévention et de protéger les nourrissons dès la naissance.

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 ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant))¹.

Il s'agit de :

- **Une étude de phase III (MATISSE)** contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (États-Unis, Afrique du Sud, Argentine, Japon, Taïwan, Espagne, Gambie, Pays-Bas, Chili, Finlande, Nouvelle Zélande, Philippines, Mexique, Brésil, Danemark, Canada, Australie, République de Corée) d'une durée de 24 mois, ayant recruté des femmes enceintes entre le 17/06/2020 et le 03/10/2022. Cette étude a été réalisée chez 7 128 nourrissons dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (réduction des IVRI et des IVRI sévères dues au VRS nécessitant une consultation médicale et survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours et 180 jours après la naissance (co critère de jugement principaux)) et la tolérance du vaccin ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez les nouveau-nés de mères vaccinées pendant la grossesse ;
- **Une étude de phase IIb (SAVY)**, contrôlée versus placebo, randomisée, en aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez 778 femmes enceintes ;
- **Une étude de phase IIb (C3671004)**, contrôlée versus placebo, randomisée, en aveugle (observateur), dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la réponse immunitaire induite par ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) en cas de co-administration avec le vaccin combiné dTca (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire) par rapport à l'administration du vaccin combiné dTca seul chez des femmes non enceintes ;
- **Une étude de phase III (C3671006)**, de non-infériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, qui a évalué la réponse immunitaire induite par ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) en cas de co-administration avec le vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (VIGS) par rapport à l'administration séquentielle du VIGS puis de RSVpreF un mois plus tard, 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'ABRYSV0 (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

Données d'immunogénicité

A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS. Les données d'immunogénicité doivent donc être interprétées avec précaution et ne permettent pas de conclure, à elles seules, à une protection chez le nouveau-né.

Les données d'immunogénicité disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson sont principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons). Les données d'immunogénicité de l'étude pivot MATISSE ne seront disponibles qu'à la fin de l'étude, estimée fin 2024. L'anticorps monoclonal nirsévimab (BEYFORTUS) et le vaccin ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, aucune donnée comparative d'immunogénicité n'est donc disponible entre les deux produits.

Chez les femmes enceintes, les résultats de l'étude SAVVY ont montré que la vaccination par ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) à différentes doses et formulations (dont celle de l'AMM), ayant été réalisée en moyenne 7 semaines avant l'accouchement, a induit des taux d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B plus élevés que dans le groupe placebo à partir de 2 semaines après la vaccination et jusqu'à 6 mois après l'accouchement. Les taux d'anticorps ont été comparables après une vaccination à la dose de 120 µg (dose retenue pour la formulation de l'AMM) ou 240 µg de ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)). Même si le taux d'anticorps maternels ont été plus élevé dans les groupes vaccinés avec un adjuvant, aucun bénéfice n'a été noté concernant les taux obtenus chez le nourrisson.

Les prélèvements effectués au niveau du cordon et chez le nourrisson ont montré que les anticorps neutralisants ont été transférés efficacement par voie transplacentaire de la mère au nourrisson. Dans cette étude, le taux d'anticorps neutralisants obtenu dans le sang du cordon a été comparable quelle que soit la date de vaccination de la mère entre 24 et 36 semaines d'aménorrhée. Le rapport de transfert transplacentaire a été estimé de 1,41 à 2,10 permettant ainsi d'obtenir des taux d'anticorps chez le nouveau-né supérieurs à ceux de la mère, quel que soit le délai 14 à ≤ 30 jours ou > 30 jours entre la vaccination et l'accouchement. La demi-vie estimée des titres d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés ont varié de 39 à 40 jours.

Données d'efficacité vaccinale

L'efficacité vaccinale d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez les nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse a été évaluée dans une étude de phase III (MATISSE), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, multicentrique.

Au total, 7 128 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse ont été inclus, 3 570 dans le groupe ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et 3 558 dans le groupe placebo.

Un seul des deux co-critères de jugement de cette étude a atteint une supériorité statistiquement significative. Les résultats de l'étude ont montré :

- une réduction des cas d'IVRI-VRS dans les 90 jours suivant la naissance, avec une **EV = 57,1 %**, **IC_{99,5%} = [14,7 ; 79,8]**, **NS** (borne inférieure de l'intervalle de confiance a été inférieure au seuil de 20 % prédéfini au protocole de l'étude) ;
- une réduction des cas d'IVRI-VRS sévères significatives à J90, 120, 150 et 180, respectivement : **EV = 81,8 %**, **IC_{99,5%} = [40,6 ; 96,3]**, **73,9 %**, **IC_{97,58%} = [45,6-88,8]**, **70,9 %**, **IC_{97,58%} = [44,5 ; 85,9]**, **69,4 %**, **IC_{97,58%} = [44,3 ; 84,1]**.

Tableau 2 : Efficacité vaccinale du vaccin ABRYSCO contre les IVRI-VRS et les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

	ABRYSCO N = 3 495	Placebo N = 3 490	Efficacité vaccinale	
	Nombre de cas, n(%)	Nombre de cas, n(%)	Efficacité [IC _{97,58%}]	vaccinale %
Infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale				
J90 après la naissance	24 (0,7)	56 (1,6)	57,1 [14,7 ; 79,8]	
J120 après la naissance	35 (1,0)	81 (2,3)	56,8 [31,2 ; 73,5]	
J150 après la naissance	47 (1,3)	99 (2,8)	52,5 [28,7 ; 68,9]	
J180 après la naissance	57 (1,6)	117 (3,4)	51,3 [29,4 ; 66,8]	
Infections sévères des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale				
J90 après la naissance	6 (0,2)	33 (0,9)	81,8 [40,6 ; 96,3]	
J120 après la naissance	12 (0,3)	46 (1,3)	73,9 [45,6 ; 88,8]	
J150 après la naissance	16 (0,5)	55 (1,6)	70,9 [44,5 ; 85,9]	
J180 après la naissance	19 (0,5)	62 (1,8)	69,4 [44,3 ; 84,1]	

Les résultats sur les critères de jugement secondaires ont montré :

- une réduction des hospitalisations de 67,7 %, IC_{99,17%} = [15,9 ; 89,5] à J90 après la naissance avant de diminuer aux différents intervalles de temps, respectivement à J120, 150, 180 et 360 après la naissance : 59,5 %, IC_{99,17%} = [8,3 ; 83,7], 56,4 %, IC_{99,17%} = [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 %, IC_{99,17%} = [17,6 ; 62,9] ;
- une réduction des IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale jusqu'à 360 jours après la naissance de : 41,0 %, IC_{99,17%} = [16,2 ; 58,9].
- Tableau 3 : Etude MATISSE – Hospitalisations dues au VRS (validée par un comité d'adjudication) survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours, 180 jours et 360 jours après la naissance (population d'efficacité évaluable)

Tableau 3 : Etude MATISSE – Hospitalisations dues au VRS (validée par un comité d'adjudication) survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours, 180 jours et 360 jours après la naissance (population d'efficacité évaluable)

	Groupe ABRYSCO N = 3 495 n (%)	Groupe placebo N = 3 480 n (%)	Efficacité vaccinale % [IC _{99,17%}]
90 jours après la naissance	10 (0,3)	31 (0,9)	67,7 [15,9 ; 89,5]
120 jours après la naissance	15 (0,4)	37 (1,1)	59,5 [8,3 ; 83,7]
150 jours après la naissance	17 (0,5)	39 (1,1)	56,4 [5,2 ; 81,5]
180 jours après la naissance	19 (0,5)	44 (1,3)	56,8 [10,1 ; 80,7]
360 jours après la naissance	38 (1,1)	57 (1,6)	33,3 [-17,6 ; 62,9]

Données complémentaires : Résultats de l'analyse finale

Lors de l'analyse finale de l'étude (données non prises en compte dans la recommandation vaccinale du 6 juin 2024), la significativité à 90 jours suivant la naissance sur les cas d'IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale a été atteinte (IC >20 %). Les résultats à 180 jours suivant la naissance étaient cohérents avec ceux de l'analyse principale :

- Dans les 90 jours suivant la naissance, 25 cas d'IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale (validées par un comité d'adjudication) ont été rapportés dans le groupe RSVpreF et 59 cas dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale de 57,6 %, IC_{95%} = [31,3 ; 74,6] en faveur du vaccin RSVpreF ;
- Dans les 180 jours suivant la naissance, 67 cas d'IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale (validées par un comité d'adjudication) ont été rapportés dans le groupe RSVpreF contre 132 cas dans le groupe placebo, soit une efficacité vaccinale de 49,2 %, IC_{95%} = [31,4 ; 62,8] en faveur du vaccin RSVpreF.

Tableau 4 : Efficacité vaccinale du vaccin ABRYSSVO contre les IVRI-VRS et les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

	Abrysvo N = 3 585	Placebo N = 3 563	Efficacité vaccinale
	Nombre de cas, n(%)	Nombre de cas, n(%)	Efficacité vaccinale % [IC_{95%}]
Infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale			
J90 après la naissance	25 (0,7)	59 (1,7)	57,6 [31,3 ; 74,6]
J120 après la naissance	40 (1,1)	88 (2,5)	54,5 [33,2 ; 69,5]
J150 après la naissance	55 (1,5)	110 (3,1)	52,5 [30,3 ; 64,5]
J180 après la naissance	67 (1,9)	132 (3,7)	49,2 [31,4 ; 62,8]
Infections sévères des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale			
J90 après la naissance	6 (0,2)	34 (1,0)	82,4 [57,5 ; 93,9]
J120 après la naissance	13 (0,4)	49 (1,4)	73,5 [50,3 ; 86,8]
J150 après la naissance	18 (0,5)	61 (1,7)	70,5 [49,4 ; 83,6]
J180 après la naissance	21 (0,6)	70 (2,0)	70,0 [50,6 ; 82,5]

Données de co-administration

Les données de co-administration d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec d'autres vaccins restent limitées à ce jour.

Les données d'administration concomitante d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et d'un vaccin inactivé de la grippe saisonnière avec adjuvant ont montré une sécurité d'emploi acceptable et une non-infériorité des titres d'anticorps contre les VRS A et B et de ceux contre les virus grippaux par rapport à l'administration séparée des deux vaccins.

Les données rapportées concernant la co-administration des vaccins dTca et RSVpreF (incluant ABRYSSVO) administrés au même moment chez les femmes âgées de 18 à 49 ans ont montré une sécurité d'emploi acceptable et une non-infériorité de la réponse anticorps tétanos et diphtérie lorsque le vaccin a été administré de façon concomitante au vaccin RSVpreF. Elles ont également montré une non-infériorité de la réponse anticorps anti-RSV A et anti-RSV B lorsque le vaccin RSVpreF a été administré en même temps que le vaccin dTca. En revanche, l'augmentation du taux d'anticorps anticoquelucheux après la vaccination lorsque celle-ci a été réalisée en même temps que celle par RSVpreF n'a pas atteint le critère prédéfini de non-infériorité. La pertinence clinique de cette observation a été inconnue. Toutefois, conformément à l'AMM du vaccin, un intervalle minimum de deux semaines doit être respecté entre l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca) et celle d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)).

Aucune étude évaluant la sécurité et les réponses immunitaires vaccin anti-VRS et anti-Covid-19 n'a été identifiée à ce jour.

Données d'acceptabilité

Au total, cinq études françaises^{3,4,5,6,7} ont permis d'étudier l'adhésion et les intentions de vaccination contre le VRS des femmes au cours de la grossesse. Dans une étude française réalisée en 2020-2021, parmi 1 199 femmes enceintes suivies pour leur grossesse au CHU de Saint Etienne, 39,4 % d'entre elles ont été favorables à une vaccination contre le VRS, soit une proportion comparable à celles observées dans cette étude pour la vaccination contre la grippe, la COVID-19 et la coqueluche. Les facteurs associés à l'acceptabilité de la vaccination contre le VRS par les femmes enceintes ont été la confiance globale accordée aux vaccins, une bonne connaissance de la maladie et la promotion de la vaccination par les professionnels de santé. Dans une enquête représentative de la population adulte résidant en France issue du projet ICOVAC-France et conduite entre novembre et décembre 2023, 64 % des français se sont prononcés favorablement à propos de la vaccination contre le VRS des femmes enceintes (72 % étaient des hommes et 57 % étaient des femmes).

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude MATISSE 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 4 000 femmes enceintes et nourrissons ont été inclus dans le cadre de l'évaluation d'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)).

Les données de tolérance ont montré un bon profil de tolérance avec des réactions locales et des événements systémiques survenus après l'administration du vaccin RSVpreF d'intensité légère à modérée pour la majorité des cas.

Les événements indésirables (EI) rapportés chez les femmes enceintes ont été :

- ➔ une incidence d'EI dans le mois suivant la vaccination comparable entre les groupes RSVpreF et placebo : 13,8 % versus 13,1 %. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée ; l'incidence des EI graves (EIG) a été comparable entre les groupes RSVpreF et placebo : 1,7 % versus 1,3 % ;
- ➔ une incidence d'EI considérés comme liés à la vaccination de 0,4 % dans le groupe RSVpreF versus 0,2 % dans le groupe placebo ;
- ➔ une incidence d'EIG suite à la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement comparable entre les deux groupes : 16,2 % versus 15,2 %. Aucun EI ayant entraîné la mort du fœtus ou de la mère n'a été rapporté comme lié à la vaccination.

³ IPSOS, Pfizer. L'acceptabilité de la vaccination contre le VRS chez les femmes enceintes - Résultats d'enquête menées chez les femmes enceintes et professionnels de santé.: IPSOS; 2023 19/01/2023. 4 femmes sur 10 se font vacciner pendant leur grossesse | Ipsos

⁴ Gagneux-Brunon A., Botelho-Nevers E, Peretti-Watel P., Verger P., Ward J.K., Enquête ICOVAC

⁵ Gagneux-Brunon A, Guyot E, Detoc M, Botelho, Nevers E, Raia-Barjat T. Midwives' attitudes toward participation of pregnant individuals in a preventive vaccine hypothetical clinical trial. *Vaccine* 2022;40(37):5459-63. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.07.049>

⁶ Cubizolles C, Barjat T, Chauleur C, Bruel S, Botelho-Nevers E, Gagneux-Brunon A. Evaluation of intentions to get vaccinated against influenza, COVID 19, pertussis and to get a future vaccine against respiratory syncytial virus in pregnant women. *Vaccine* 2023;41(49):7342-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.10.067>

⁷ Roblin A, Lachâtre M, Charlier C, Launay O, Tsatsaris V, Anselem O. Women's acceptance of two strategies for preventing respiratory syncytial virus infant bronchiolitis: maternal immunization or monoclonal antibodies for newborns. *Clin Microbiol Infect* 2024. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2024.03.014>

Les EI rapportés chez le nourrisson ont été :

- une incidence d'EI dans le mois suivant la naissance de 37,1 % dans le groupe RSVpreF versus de 34,5 % dans le groupe placebo. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée ; l'incidence des EI sévères a été comparable entre les groupes : 4,5 % versus 3,8 % ;
- une incidence des EIG entre la naissance et l'âge de 24 mois de 17,5 % dans chacun des deux groupes. Dans les deux groupes, la plupart des EIG ont été rapportés entre la naissance et l'âge de 1 mois ($\leq 15,5$ %). Les anomalies congénitales considérées comme EIG ont été rapportés de manière comparable entre les groupes : 5,0 % versus 6,2 % ;
- un faible poids de naissance du nourrisson a été rapportée de manière comparable entre les groupes : 5,1 % versus 4,3 % ;
- des naissances prématurées ont été rapportées chez 370 nourrissons avec une incidence de 5,7 % (n = 201), $IC_{95\%} = [4,9 ; 6,5]$ dans le groupe RSVpreF versus 4,7 % (n = 169), $IC_{95\%} = [4,1 ; 5,5]$ dans le groupe placebo. Parmi ces naissances, 90 % des nourrissons sont nés entre 34 et < 37 semaines d'aménorrhée et la proportion de naissances survenues dans les 7 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes : 5,5 % versus 7,7 %.

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR d'ABRYSVO (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

Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines d'aménorrhée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000) ; Très rare (< 1/10\ 000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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'ABRYSVO

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Myalgie	Très fréquent
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

3.4 Modification du parcours de soins

ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi par rapport à BEYFORTUS (nirsévimab) ou SYNAGIS (palivizumab) (injection chez la femme enceinte au lieu du nourrisson) et le parcours de soin par son mécanisme d'action conférant une protection immédiate chez le nourrisson avant même sa naissance, quel que soit son profil à risque ou non d'infection 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

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Safety of respiratory syncytial virus stabilised pre-fusion F subunit vaccine (RSVpreF) in pregnant women and their offspring in a real world setting in Europe (C3671026)	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.	Soumission du rapport final de l'étude : 30 septembre 2029

→ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Indication d'immunisation active des personnes âgées de 18-59 ans

MONET (C3671023, NCT05842967)	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en cours évaluant la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité d'ABRYSVO dans les deux sous-populations suivantes : – adultes âgés de 18 à 59 ans à risque élevé d'infections à VRS en raison de comorbidités. – adultes immunodéprimés (environ 100 sujets de 18-59 ans et 100 sujets de ≥ 60 ans).	-
-------------------------------------	--	---

Indication d'immunisation active des personnes âgées de 2-17 ans

PICASSO (C3671016 ; NCT05900154)	Etude de phase I puis II/III évaluant la dose appropriée, la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité d'ABRYSVO chez les enfants à risque élevé d'infections à VRS. La phase I (ouverte) identifie la dose d'ABRYSVO à utiliser en phase II/III (double aveugle) dans chaque groupe d'âges : 5-17 ans, et 2-4 ans. La phase II/III évalue la sécurité et l'immunogénicité de chaque niveau de dose sélectionnée en phase I dans chaque groupe d'âge.	-
--	--	---

4. Discussion

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- des données d'efficacité du vaccin ABRYSVO versus placebo chez 6975 nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse montrant :
 - une réduction des cas d'infections des voies respiratoires inférieures à VRS (IVRI-VRS) non significative : 0,7 % dans le groupe ABRYSVO vs 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance,
 - une réduction significative des cas d'IVRI-VRS sévères à J90 (0,2 % dans le groupe ABRYSVO vs 0,9 % dans le groupe placebo), J120 (0,3 % dans le groupe ABRYSVO vs 1,3 % dans le groupe placebo), J150 (0,5 % dans le groupe ABRYSVO vs 1,6 % dans le groupe placebo) et J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSVO vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV 81,8 % [40,6 ; 96,3], 73,9 % [40,6 ; 96,3], 70,9 % [44,5 ; 85,9], 69,4 % [44,3 ; 84,1] respectivement,
 - une réduction des hospitalisations, critère de jugement secondaire : EV de 67,7 %, IC_{99,17%} = [15,9 ; 89,5] rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
- **des données d'immunogénicité** du vaccin ABRYSVO disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons) montrant :
 - **des données de tolérance** du vaccin ABRYSVO évaluées chez plus de 4 000 femmes enceintes et nourrissons montrant un profil de tolérance acceptable marquée par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, un suivi de pharmacovigilance est nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent),
 - de l'absence de donnée comparative permettant de différencier de manière robuste la vaccination maternelle durant la grossesse par rapport à la stratégie alternative d'immunisation passive dès la naissance par anticorps monoclonal ;

Il est attendu un impact d'ABRYSVO (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, en complément de l'immunisation passive par anticorps monoclonal à la naissance qui est une stratégie alternative

L'impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est pas démontré dans les études cliniques.

En conséquence, ABRYSCO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) contribue, au même titre que l'immunisation passive par anticorps monoclonal à la naissance, 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

Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination des femmes enceintes contre le VRS afin de réduire le fardeau lié aux infections à VRS chez les nourrissons. **Elle considère que le vaccin ABRYSCO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) peut être utilisé dans le cadre de cette stratégie vaccinale.** Toutefois, dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaires et afin de limiter les conséquences compte tenu d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent), et compte tenu du manque de données d'efficacité vaccinale pour les nouveau-nés prématurés, **la HAS recommande, par précaution, que le vaccin soit administré uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.**

En outre, dans l'état actuel des connaissances, la HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives. La HAS recommande que les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson et estime nécessaire que soient développés des supports d'information adaptés au(x) futur(s) parent(s) et aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (médecins généralistes, sages-femmes, pédiatres, pharmaciens, gynécologue-obstétriciens, infirmiers, urgentistes, réanimateurs). Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours), la HAS préconise un rattrapage par immunisation passive par anticorps monoclonaux. En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.

Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection pendant les six premiers mois après l'accouchement, et de façon à améliorer l'adhésion et le choix des familles, la HAS recommande que la campagne de vaccination soit concomitante avec la campagne d'immunisation par BEYFORTUS (nirsévimab), soit en amont du début de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette période (soit de septembre à janvier pour la métropole). **Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents, la HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.**

La HAS précise que le vaccin ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la COVID-19 et rappelle que, conformément à son AMM, un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca) et l'administration d'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)).

En l'absence de donnée concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive, la HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours d'une grossesse antérieure. Dans l'attente de ces données, et compte tenu de la baisse des titres d'anticorps neutralisants contre le VRS chez la femme enceinte dans le temps, la HAS préconise de privilégier l'immunisation passive du nouveau-né en cas de nouvelle grossesse après une première vaccination.

La HAS rappelle l'importance des gestes barrières comme mesures de protection complémentaires de la vaccination maternelle et de l'immunisation passive du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS.

La HAS insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Cet avis pourra être revu au regard des résultats complets des essais en cours, des essais à venir, des données de pharmacovigilance et des données en vie réelle des autres pays.

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

La Commission de la transparence considère qu'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

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), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont BEYFORTUS (nirsévimab) et SYNAGIS (palivizumab).

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 modeste.
- Il existe des alternatives thérapeutiques : SYNAGIS (palivizumab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque et BEYFORTUS (nirsévimab) chez les nourrissons avec ou sans facteurs de risque.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons de la naissance au cours de leur première saison de circulation du VRS.;
- du fait qu'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) apporte une réponse partielle au besoin identifié 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, en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en termes de réduction des IVRI à VRS sévères dans les 180 jours suivant la naissance, mais non démontré sur la mortalité.
 - d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 180 jours suivant l'administration), mais non démontré sur la réduction de la durée des hospitalisations, des admissions en unité de soins intensifs et réduction du recours à une supplémentation en oxygène,

ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) est 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 (bivalent, recombinant)) est modéré dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription d'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 et aux posologies de l'AMM.

- **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 nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- **de la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSSVO** par rapport au placebo chez 6975 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse en termes de réduction des cas d'IVRI-VRS sévères jusqu'à J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSSVO vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV de 69,4 % [44,3 ; 84,1] ;
- **d'un profil de tolérance acceptable** du vaccin ABRYSSVO marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, un suivi de pharmacovigilance est nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent) ;

Mais :

- d'une réduction non significative de l'incidence des cas d'IVRI-VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSSVO vs 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance :
 - d'une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, $IC_{99,17\%} = [15,9 ; 89,5]$ rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - d'un impact non démontré sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité imputables aux infections à VRS ;
 - de l'absence de donnée comparative permettant de différencier de manière robuste la vaccination maternelle durant la grossesse par rapport à la stratégie alternative d'immunisation passive dès la naissance par anticorps monoclonal ;

la Commission considère qu'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR IV) dans 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 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

5.5 Population cible

La population cible d'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) correspond à l'ensemble des femmes enceintes éligibles à la vaccination. Selon les recommandations vaccinales en vigueur datant du 6 juin 2024, les femmes éligibles correspondent aux femmes enceintes d'âge gestationnel compris entre 32 et 36 semaines d'aménorrhées entre le mois de septembre et de janvier.

Les données concernant le nombre de femmes enceintes selon l'âge gestationnel de la grossesse n'étant pas connu, le calcul de la population cible a été estimé selon le nombre de naissances. Selon

les données l'INSEE au 1er janvier 2024 le nombre de naissance annuelle est estimé à 678 000⁸. La population cible serait donc de 280 000 femmes enceintes environ.

Le calcul de la population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale, et pourra également varier selon l'évolution des recommandations vaccinales.

La population cible est estimée à 280 000 femmes enceintes.

5.6 Demande de données

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de juin 2024 qui insiste sur l'importance de la mise en place d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Par ailleurs, la Commission recommande la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2024/25), d'un suivi clinique commun des stratégies cliniques préventives (vaccins VRS et anticorps monoclonaux) permettant de mesurer l'efficacité et la tolérance de ces stratégies 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). La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.

6. Annexes



recommandation_v
accinale_contre_les_

⁸ INSEE. Bilan démographique 2023. Disponible en ligne : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/7750004#titre-bloc-8>