



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

RECOMMANDATION

Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus

Place du vaccin mRESVIA (Moderna)

Validé par le Collège le 17 octobre 2024

Descriptif de la publication

Titre	Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus Place du vaccin mRESVIA (Moderna)
Méthode de travail	AVIVAC
Objectif(s)	Définir la place du vaccin mRESVIA (Moderna) dans la stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus
Cibles concernées	Décideurs publics
Demandeur	Moderna
Promoteur(s)	Haute Autorité de santé (HAS)
Pilotage du projet	Roland ANDRIANASOLO, Clément PIEL, Maheninasy RAKOTONDRAINIPIANA
Recherche documentaire	Marina RENNESSON, Sophie DESPEYROUX, Sylvie LASCOLS
Auteurs	Roland ANDRIANASOLO, Nassim BRAHMI, Andrea LASSERRE, Clément PIEL, Maheninasy RAKOTONDRAINIPIANA
Conflits d'intérêts	
Validation	Version du 17 octobre 2024
Actualisation	
Autres formats	

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

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 – octobre 2024 – ISBN : 978-2-11-172666-6

Sommaire

Synthèse	5
1. Introduction	9
2. Méthodes	10
3. Informations générales sur le vaccin	11
3.1. Caractéristiques du vaccin	11
3.2. Autorisation de mise sur le marché	11
3.2.1. Indication	11
3.2.2. Posologie et mode d'administration	11
3.2.3. Contre-indications	11
3.2.4. Durée de conservation	11
4. Présentation des données disponibles	13
4.1. Panorama des études réalisées	13
4.2. Description de l'étude P101	14
4.2.1. Schéma d'étude	14
4.2.2. Critères de jugement de l'immunogénicité	15
4.3. Description de l'étude pivot P301	15
4.3.1. Schéma d'étude	15
4.3.2. Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion	16
4.3.3. Critères de jugement de l'efficacité	17
4.3.4. Méthode d'analyse des résultats	19
4.3.4.1. Définition des populations d'analyse	19
4.3.4.2. Plan d'analyse de l'efficacité	19
4.3.5. Caractéristiques des participants de l'étude P301	20
4.4. Données d'immunogénicité	22
4.4.1. Résultats issus de l'étude P101	22
4.4.1.1. Immunogénicité humorale induite par la première injection	22
4.4.1.2. Persistance de l'immunité humorale induite par la première injection	22
4.4.1.3. Immunogénicité humorale de la dose de rappel à 12 mois	23
4.4.1.4. Sélection de la dose pour la suite du développement du vaccin	24
4.4.2. Résultats issus de l'étude P301	24
4.4.2.1. Caractéristiques de la population d'analyse (population PPI)	24
4.4.2.2. Titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B	25
4.4.2.3. Titres en anticorps de liaison anti-protéine pré-F du VRS	28
4.4.3. Résultats issus de l'étude P302	29

4.5. Données d'efficacité	31
4.5.1. Analyses principales	31
4.5.2. Analyses confirmatoires jusqu'au 8 mars 2024	33
4.5.2.1. Critères de jugement principaux	33
4.5.2.2. Critères de jugement secondaires	34
4.5.2.3. Analyses exploratoires	35
4.5.2.4. Analyses en sous-groupes	35
4.5.2.5. Evaluation de la diminution de l'efficacité au cours du temps	36
4.6. Données de tolérance	39
4.6.1. Evénements indésirables sollicités survenant dans les 7 jours	39
4.6.2. Evénements indésirables non sollicités survenant dans les 28 jours	40
4.6.3. Evénements indésirables survenus jusqu'au 8 mars 2024	41
4.6.4. Données de tolérance disponibles sur le rappel à 12 mois (P101)	42
4.6.5. Tableau récapitulatif des effets indésirables	42
4.7. Données de co-administration	45
4.7.1. Partie A : Co-administration avec le vaccin contre la grippe	45
4.7.2. Partie B : Co-administration avec le vaccin contre la Covid-19	46
4.8. Autres informations disponibles	47
4.8.1. Rappel des données d'efficacité disponibles sur les autres vaccins	47
4.8.2. Recommandations internationales	50
4.8.3. Données non disponibles et études en cours et à venir	50
5. Recommandations	53
Table des annexes	58
Références bibliographiques	60
Abréviations et acronymes	61

Synthèse

Le vaccin mRESVIA (mRNA-1345) est un vaccin monovalent à ARN messager (ARNm) développé par le laboratoire Moderna. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 23 août 2024¹ pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les adultes âgés de 60 ans et plus.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données cliniques disponibles sur le vaccin mRESVIA afin de préciser sa place dans la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **La stratégie actuelle (élaborée en juin 2024) de vaccination contre le VRS chez l'adulte²**, correspondant à une recommandation de vaccination saisonnière chez les personnes âgées de 75 ans et plus, ainsi que chez les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque).
- **La composition du vaccin mRESVIA** qui diffère de celle des vaccins AREXVY (vaccin monovalent recombinant associé à l'adjuvant AS01E) et ABRYSV0 (vaccin bivalent recombinant sans adjuvant).
- **Les données d'immunogénicité disponibles**, issues principalement de trois études :
 - L'étude P101, ayant permis de sélectionner la dose de 50 µg pour la suite du développement clinique du vaccin, compte tenu de l'équilibre du profil de tolérance et de l'immunogénicité obtenu avec ce dosage. En outre, cette étude a également permis de mettre en évidence une décroissance dans le temps des titres en anticorps, mais ces derniers demeuraient supérieurs aux valeurs initiales tout au long du suivi et jusqu'au 12^{ème} mois post-vaccination.
 - L'étude P301 ayant permis de démontrer chez des adultes de 60 ans et plus que l'administration d'une dose unique du vaccin mRESVIA est immunogène et induit des anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (augmentés d'un facteur 8 pour le VRS A et d'un facteur 5 pour le VRS B), ainsi que des anticorps de liaison anti-protéine de fusion (en conformation pré-fusion). En outre, les réponses immunitaires dans cette étude ne diffèrent pas selon l'âge, le statut de fragilité et la présence ou non de comorbidités.
 - Les études P302 (partie C) et P101 ayant permis de démontrer chez des adultes de 50 ans et plus que l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la première injection induit une réponse humorale similaire, en termes d'amplitude, à celle obtenue un mois après la première injection.

¹ Agence européenne des médicaments. mRESVIA dispersion injectable en seringue préremplie. Vaccin à ARNm contre le virus respiratoire syncytial. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_fr.pdf

² Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529741/fr/recommandation-strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus

- **Les données d'efficacité disponibles**, issues de l'étude P301, conduite chez des adultes âgés de 60 ans et plus, en particulier :
 - Les analyses principales, conduites après un suivi médian de 3,7 mois, avec 0,2 % des participants suivis plus de 12 mois. L'efficacité a été démontrée sur la prévention d'un premier épisode de maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dû au VRS, entre 14 jours et 12 mois après l'administration, avec au moins deux signes / symptômes (83,7 % [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]) et avec au moins trois signes / symptômes (82,4 % [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]).
 - Les analyses confirmatoires, conduites après un suivi médian de 18,8 mois, avec 90 % des participants suivis au moins 12 mois et 9,6 % jusqu'à 24 mois. L'efficacité sur les deux critères de jugement principaux a été confirmée et estimée à 56,2 % [IC à 95 % : 41,9 ; 67,2] et 54,9 % [IC à 95 % : 29,5 ; 71,7] sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS survenu entre 14 jours et 12 mois après l'administration, respectivement avec au moins deux et trois symptômes.
 - Les analyses des critères de jugement secondaires, et en particulier l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë dû au VRS qui a été estimée à 50,9 % [IC à 95 % : 39,8 ; 59,9].
 - L'efficacité dans les sous-groupes (âge, comorbidité, vulnérabilité) était globalement homogène avec celle observée dans l'analyse principale, bien qu'elle n'ait pas pu être démontrée à ce jour chez les 80 ans et plus (16 cas sur 2 860 survenus dont huit (0,6 %) dans le groupe vaccin et huit (0,6 %) dans le groupe placebo) et chez les personnes vulnérables/fragiles (34 cas sur 7 674 survenus dont 12 (0,3 %) dans le groupe vaccin et 22 (0,5 %) dans le groupe placebo). **Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes.**
 - Les courbes d'incidence cumulée et les analyses pour la période de 14 jours à 24 mois après l'injection, qui montrent que l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins deux signes / symptômes se maintient jusqu'à 24 mois, avec un déclin au cours du temps estimé à 2,4 % par mois dans une analyse exploratoire basée sur une régression linéaire, soit une baisse de l'efficacité de l'ordre de 29 % après un an et de l'ordre de 58 % après 2 ans.

- **Les données de tolérance disponibles**, issues principalement de l'étude P301, soit 36 685 personnes au total, dont 18 369 ayant reçu une dose de mRESVIA :
 - Dans l'ensemble, ces données montrent que l'administration d'une dose unique de vaccin, chez les participants âgés de 60 ans et plus, induit un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié.
 - La plupart des événements indésirables sollicités locaux et systémiques sont apparus dans un délai de 1 à 2 jours après l'injection et se sont résolus dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. Conformément au résumé des caractéristiques du produit, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 %), majoritairement d'intensité légère à modérée, étaient une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies.
 - La fréquence de survenue des événements indésirables non sollicités graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical, était équilibrée entre les deux groupes.

- Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, un cas de paralysie faciale sévère considéré comme relié au traitement est survenu 5 jours après l'injection du vaccin mRESVIA. Vingt-cinq autres cas de paralysie faciale sont survenus jusqu'à la date de clôture de la base de données au 8 mars 2024, dont 13 dans le groupe placebo, et aucun n'a été considéré comme relié au traitement. Par ailleurs, aucun décès n'a été considéré comme relié au vaccin de l'étude selon l'investigateur.
- **Les données de co-administration disponibles**, issues de l'étude P302 et ayant permis de démontrer la non-infériorité de la co-administration, en termes de réponse immunitaire contre le VRS, la grippe et le SARS-CoV-2, par rapport à l'administration séparée de chacun des trois vaccins évalués (*i.e.* le vaccin mRESVIA, le vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard AFLURIA et la version bivalente du vaccin à ARNm SPIKEVAX contre la Covid-19).
- **L'absence de données permettant de comparer l'efficacité des différents vaccins contre le VRS** : si les niveaux d'efficacité clinique rapportés pour les trois vaccins semblent être du même ordre, il n'est pas possible à ce jour d'effectuer des comparaisons indirectes robustes de ces données (forte hétérogénéité dans les définitions des cas, faible comparabilité des populations incluses, différences importantes dans les périodes d'étude, ...).
- **Les recommandations des pays ayant évalué la place du vaccin mRESVIA** dans leur stratégie de vaccination contre le VRS (Etats-Unis et Royaume-Uni), estimant que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les deux autres vaccins VRS disponibles chez l'adulte (AREXVY et ABRYSVO).
- **Le recul encore limité sur le vaccin mRESVIA**, dont le développement est toujours en cours, et en particulier :
 - Les données chez les personnes âgées de 80 ans et plus qui sont limitées, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité dans cette population. En outre, l'efficacité du vaccin sur les hospitalisations n'a pas pu être démontrée à ce jour, les résultats finaux étant attendus après 24 mois de suivi.
 - Les données très limitées sur la pertinence et la sécurité d'une dose de rappel, bien que des études soient en cours pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une dose administrée 12 ou 24 mois après la première dose.
 - Les données de co-administration avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19 n'incluent pas des données d'efficacité ; et aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins contre le VRS n'a été identifiée (y compris dans les études en cours et à venir). Par ailleurs, la co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 60 ans et plus n'a pas été étudiée.
 - Le manque de recul sur l'efficacité à long terme des différents vaccins VRS et sur l'impact médico-économique et épidémiologique de cette nouvelle vaccination, rendant nécessaire l'adaptation régulière de la stratégie vaccinale.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin mRESVIA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins VRS, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 75 ans et plus et chez

les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies chroniques respiratoires (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS. La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primovaccination.

Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin mRESVIA peut être administré concomitamment avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents. En outre, si les vaccins contre le VRS, la grippe et la Covid-19 ne sont pas administrés au même moment, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les trois vaccinations et que de façon générale, il n'est pas nécessaire de respecter un délai minimum entre un vaccin contre le VRS et tout autre vaccin du calendrier vaccinal. Elle précise toutefois, conformément à son AMM, que l'administration concomitante de mRESVIA et d'autres vaccins recommandés dans ces tranches d'âge n'a pas été étudiée.

Enfin, étant donné que les vaccins contre le VRS sont relativement récents et que le recul sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité, la HAS rappelle que la stratégie de vaccination contre le VRS sera réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances disponibles. Aussi, **la HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études 1) pour évaluer l'efficacité et l'impact en vie réelle du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations dues aux VRS, 2) pour évaluer l'efficacité du vaccin mRESVIA chez les personnes âgées de 80 ans et plus et chez les personnes immunodéprimées, et 3) pour documenter l'efficacité et la sécurité de l'administration de rappels itératifs, notamment en fonction du délai depuis la précédente injection et du type de vaccin VRS administré précédemment (i.e. données d'interchangeabilité).**

1. Introduction

Le vaccin mRESVIA (mRNA-1345) est un vaccin à ARN messager (ARNm) développé par le laboratoire Moderna. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 23 août 2024 pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les adultes âgés de 60 ans et plus (1).

En France, la HAS recommande, depuis juin 2024, la vaccination saisonnière contre le VRS chez les personnes âgées de 75 ans et plus, ainsi que chez les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) (2). Deux vaccins contre le VRS sont recommandés et peuvent être utilisés dans le cadre de cette stratégie vaccinale : le vaccin AREXVY (GSK) et le vaccin ABRYSSVO (Pfizer). Dans sa recommandation de juin 2024, la HAS précise que la stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus sera actualisée ultérieurement, en particulier lorsque la pertinence d'une dose de rappel pourra être évaluée, au regard notamment des données à venir sur le déclin de l'efficacité dans le temps et sur l'efficacité d'une dose de rappel.

Le nouveau vaccin mRESVIA est un vaccin monovalent à ARNm. Il diffère par sa composition des vaccins AREXVY (vaccin monovalent protéique recombinant associé à l'adjuvant AS01E) et ABRYSSVO (vaccin bivalent protéique recombinant sans adjuvant).

Le laboratoire Moderna a sollicité la HAS pour une demande d'intégration du vaccin mRESVIA dans la stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données cliniques disponibles sur le vaccin mRESVIA afin de préciser sa place dans la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.

2. Méthodes

La méthode de travail a été déterminée par le Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS conformément à la procédure AVIVAC.

Les services de la HAS ont élaboré cette recommandation vaccinale à partir de l'analyse critique des données déposées le 29 mars 2024 auprès de la HAS par le laboratoire Moderna, qui développe le vaccin mRESVIA (mRNA-1345). Un addendum contenant des données complémentaires a été déposé par le laboratoire le 24 juillet 2024. Les services de la HAS ont également travaillé à partir des données scientifiques identifiées dans le cadre de l'élaboration, en juin 2024, de la stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus (2).

Conformément à la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, puis au décret du 9 mai 2012 relatif à la déclaration publique d'intérêts et à la transparence en matière de santé publique et de sécurité sanitaire, les rapporteurs et membres de la CTV ont communiqué leurs déclarations d'intérêts à la HAS. Les liens d'intérêts déclarés ont fait l'objet d'une analyse, conformément au guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts validés par le Collège de la HAS en mars 2017, et d'un examen par le comité de validation des déclarations publiques d'intérêts. Leurs déclarations publiques d'intérêts sont consultables sur le site de la HAS et sur le site <https://dpi.sante.gouv.fr>.

Cette recommandation vaccinale a été examinée lors de la séance plénière de la CTV du 24 septembre 2024 puis validée par le Collège de la HAS le 17 octobre 2024.

Cette recommandation vaccinale s'adresse aux pouvoirs publics.

3. Informations générales sur le vaccin

3.1. Caractéristiques du vaccin

Le vaccin mRESVIA (mRNA-1345) est un vaccin à ARNm contre le virus respiratoire syncytial. Il est composé d'un ARNm simple brin dérivé d'une souche de VRS A et codant pour la glycoprotéine de fusion (F) qui se situe sur la membrane du VRS A, stabilisé dans sa conformation de pré-fusion, et encapsulée dans des nanoparticules lipidiques (LNP). Cette matrice LNP est la même que celle du vaccin à ARNm SPIKEVAX contre la Covid-19 et bénéficie donc d'un recul d'utilisation de plusieurs centaines de millions d'administrations.

La protéine F existe sous deux états conformationnels principaux, la pré-fusion et la post-fusion. L'état de pré-fusion facilite l'entrée dans la cellule hôte par un changement conformationnel vers l'état de post-fusion. La protéine F a été choisie comme antigène vaccinal en raison de son rôle dans l'entrée de la cellule hôte et parce qu'elle est très conservée à travers les sous-types VRS A et VRS B. La conformation de pré-fusion a été sélectionnée parce qu'elle expose tous les épitopes connus pour induire des anticorps neutralisants et est la cible principale de ces anticorps à la suite d'une infection par le VRS.

3.2. Autorisation de mise sur le marché

3.2.1. Indication

Le vaccin mRESVIA est indiqué pour l'immunisation active en prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes âgés de 60 ans et plus (1).

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

3.2.2. Posologie et mode d'administration

Le vaccin mRESVIA se présente sous la forme d'une seringue préremplie unidose prête à l'emploi. Une dose contient 50 µg du vaccin ARNm.

La dose recommandée du vaccin mRESVIA est d'une dose unique de 0,5 mL (50 µg) à administrer par voie intramusculaire, de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras.

Le vaccin mRNA-1345 ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique et ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue (1).

3.2.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un de ses excipients.

3.2.4. Durée de conservation

Le vaccin se conserve un an entre – 40°C et – 15°C.

Au cours de cette période de conservation de 1 an, les données de stabilité indiquent que le vaccin est stable pendant 30 jours lors d'une conservation à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière. Après ce délai de 30 jours, le vaccin doit être utilisé immédiatement ou jeté (1).

Une fois décongelé, le vaccin ne doit pas être recongelé.

Une fois le vaccin placé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, la nouvelle date de péremption pour une conservation entre 2 °C et 8 °C doit être inscrite sur l'emballage extérieur.

Si le vaccin est reçu à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, il doit être conservé à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. La date de péremption figurant sur le carton extérieur doit alors être remplacée par la nouvelle date de péremption valable lors d'une conservation entre 2 °C et 8 °C.

Les seringues préremplies peuvent être conservées entre 8 °C et 25 °C jusqu'à 24 heures après leur sortie du réfrigérateur. Durant cette période, les seringues préremplies peuvent être manipulées à la lumière ambiante. Il ne faut pas réfrigérer la seringue une fois qu'elle a été conservée entre 8 °C et 25 °C et la jeter si elle n'est pas utilisée dans ce délai (1).

4. Présentation des données disponibles

4.1. Panorama des études réalisées

L'évaluation de la place du vaccin mRNA-1345 dans la stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte repose principalement sur les données de deux essais cliniques (Tableau 1). Ces essais visent à évaluer l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du vaccin mRNA-1345.

- **Etude de phase I, P101** : il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, d'escalade de dose, **évaluant la tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité** de plusieurs doses et plusieurs schémas vaccinaux chez :
 - Les adultes jeunes (18-49 ans) : 1 injection (mRNA-1345 50/100/200µg ou placebo) ou 3 injections à J1, J57 et J113 (mRNA-1345 100µg ou placebo)
 - Les adultes âgés (65-79 ans) : 2 injections à J1 et M12 (mRNA-1345 12,5/25/50/100/200µg ou placebo)
 - Les adultes (≥60 ans) : 1 injection (mRNA-1345 100µg ou placebo).

- **Etude de phase II / III, P301** (étude pivot) : il s'agit d'une étude randomisée, contrôlée versus placebo, **évaluant la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose unique de mRNA-1345 (50µg)** dans la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dues au VRS chez les adultes âgés de 60 ans et plus. **La phase II a évalué la tolérance et l'innocuité de la dose de 50 µg de mRNA-1345** sélectionnée sur la base des données d'innocuité et d'immunogénicité de l'étude de phase I P101. Un examen en aveugle par un comité indépendant (*data and safety monitoring board, DSMB*) des données d'innocuité à J29 (prévu pour les 400 premiers participants de la phase 2) a inclus 1 115 participants, dont 490 avaient au moins 28 jours de suivi (date limite des données du 24 janvier 2022).

Tableau 1 : Panorama des études P101 et P301 réalisées dans le cadre du développement du vaccin mRNA-1345

Etude	P101 (phase I)	P301 (phase II / III)
Pays	Etats-Unis	22 pays ^a
Type de données	Tolérance, réactogénicité, immunogénicité	Immunogénicité, efficacité et tolérance
Population	Jeunes adultes 18-49 ans : n = 75 Adultes âgés de 65-79 ans : n = 298 dont 247 revaccinés à 12 mois Adultes âgés de ≥ 60 ans : n = 25	Adultes âgés de ≥ 60 ans : N = 35 541
Inclusion	Date première visite : Jeunes adultes 18-49 ans : 22 septembre 2020 Adultes âgés de 65-79 ans : 28 janvier 2021 Adultes âgés de ≥ 60 ans : 18 novembre 2021	Démarrage de l'étude : 17 novembre 2021 Fin de l'étude : lorsque tous les participants auront terminé le suivi de 24 mois, en cours.
Schéma vaccinal	Jeunes adultes 18-49 ans : 1 injection (mRNA-1345 50/100/200µg ou placebo) ou 3 injections à J1, J57 et J113 (mRNA-1345 100µg) Adultes âgés de 65-79 ans : 2 injections à J1 et M12 (mRNA-1345 12,5/25/50/100/200µg) et une injection à M24 (mRNA-1345 50µg) Adultes âgés de ≥ 60 ans : 1 injection (mRNA-1345 100µg)	Dose unique : mRNA-1345 50µg
Contrôle	Placebo	Placebo

^a Afrique du Sud, Argentine, Australie, Bangladesh, Canada, Chili, Colombie, Corée du Sud, Costa Rica, Etats-Unis, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande, Panama, Royaume-Uni, Singapour, Taïwan.

Par ailleurs, une étude de phase III (étude P302) ayant pour objectif d'évaluer la co-administration et la dose de rappel a été conduite et comporte trois parties :

- Deux parties (A et B) randomisées, en aveugle ayant évalué la tolérance et l'immunogénicité à J29 du vaccin mRNA-1345 co-administré avec le vaccin de la grippe saisonnière (partie A) et du SARS-CoV-2 (partie B) chez des adultes âgés de 50 ans et plus.
- Une partie C, en ouvert, évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel à un an du vaccin mRNA-1345. Les participants de la partie B ont été inclus dans la partie C (n = 543) et revaccinés avec mRNA-1345 à 12 mois. Les résultats, très parcellaires, issus d'une première analyse sont présentés dans le rapport, mais l'ensemble des résultats de cette partie ne sont pas encore disponibles et sont attendus courant troisième trimestre 2025.

4.2. Description de l'étude P101

4.2.1. Schéma d'étude

L'objectif principal de l'essai était d'évaluer la tolérance et la réactogénicité de différentes doses du vaccin mRNA-1345 administré à différents groupes de participants.

Les données d'immunogénicité présentées ci-dessous ne concernent que les adultes âgés de 65 à 79 ans (Tableau 2). Au total, 298 participants ont été randomisés dans l'essai pour recevoir la première injection du vaccin mRNA-1345 (n = 239) ou du placebo (n = 59), parmi lesquels 247 personnes ont

reçu la dose de rappel à 12 mois (52 dans le groupe placebo/placebo, 96 dans le groupe mRNA-1345/placebo et 99 dans le groupe mRNA-1345/ mRNA-1345).

Tableau 2 : Répartition par groupe des participants âgés de 65 à 79 ans inclus dans l'essai P101

	Placebo N=60 (%)	mRNA-1345 (12,5 µg) N=48 (%)	mRNA-1345 (25 µg) N=48 (%)	mRNA-1345 (50 µg) N=48 (%)	mRNA-1345 (100 µg) N=48 (%)	mRNA-1345 (200 µg) N=48 (%)	Total N=240 (%)
Première dose	59 (98,3)	48 (100,0)	47 (97,9)	48 (100,0)	48 (100,0)	48 (100,0)	239 (99,6)
Rappel^a	52 (86,7)	41 (85,4)	42 (87,5)	39 (81,3)	36 (75,0)	37 (77,1)	195 (81,3)

^a : les participants ont été randomisés selon un ratio 2 :2 :1 à J1/M12 dans les groupes mRNA-1345/mRNA-1345, mRNA-1345/placebo ou placebo/placebo.

Les doses proposées étaient dans la fourchette pour laquelle les données de sécurité et d'immunogénicité ont montré un profil bénéfique/risque favorable, sur la base des études non cliniques du mRNA-1345 et des études non cliniques et cliniques d'autres vaccins à base d'ARNm de Moderna formulés dans les mêmes nanoparticules lipidiques (LNP) contenant le lipide aminé SM-102.

Une seule dose IM était considérée suffisante pour booster l'immunité les participants de l'étude étaient considérés comme ayant déjà été exposés au préalable au VRS. Les doses évaluées allaient de 12,5 µg à 200 µg.

La persistance de la réponse immune a été évaluée à 12 mois pour les adultes âgés de 65 à 79 ans. Une dose de rappel, avec le même dosage que la première injection, a été administrée à 12 mois pour évaluer l'impact d'une dose de rappel sur la diminution potentielle des titres en anticorps.

4.2.2. Critères de jugement de l'immunogénicité

En l'absence de corrélat de protection établi, l'évaluation de l'immunogénicité était parmi les objectifs secondaires de l'essai. Les critères de jugement pour l'évaluation de l'immunogénicité étaient :

- La moyenne géométrique des titres (MGT) en anticorps neutralisants contre le VRS et la MGT en anticorps de liaison anti-protéine F du VRS jusqu'à 24 mois post vaccination ;
- Le taux de séroréponse des anticorps neutralisants contre le VRS jusqu'à 24 mois post vaccination (J1, J15 (phase 2 uniquement), J29, J181, J365, J546 et J730) ;
- L'augmentation de la MGT en anticorps neutralisants contre le VRS jusqu'à 24 mois post-vaccination (J1, J15 (phase 2 uniquement), J29, J181, J365, J546 et J730) ;
- La proportion de participants dont le titre d'anticorps a augmenté d'un facteur ≥ 2 par rapport à la valeur à l'inclusion jusqu'à 24 mois post vaccination (J1, J15 (phase 2 uniquement), J29, J181, J365, J546 et J730).

4.3. Description de l'étude pivot P301

4.3.1. Schéma d'étude

L'étude est composée d'une phase II suivie d'une phase III, chacune comprenant une période de 14 jours avant injection d'une dose unique de vaccin mRNA-1345 ou placebo (J1) et une période de suivi de 24 mois post-administration (Figure 1).

Les participants étaient randomisés selon un ratio 1 pour 1 :

- Groupe vaccin : une dose unique de vaccin mRNA-1345 50 µg administrée par voie IM dans le muscle deltoïde à J1,
- Groupe placebo : une dose unique de placebo (solution de chlorure de sodium 0,9%) administrée par voie IM dans le muscle deltoïde à J1.

La randomisation était stratifiée sur l'âge (60-74 ans versus ≥ 75 ans) et les facteurs de risque de maladies des voies respiratoires inférieures (présence versus absence). Les participants étaient catégorisés comme présentant un facteur de risque de maladie des voies respiratoires inférieures s'ils avaient au moins un des facteurs de risque suivants à l'inclusion : insuffisance cardiaque chronique³, bronchopneumopathie chronique obstructive⁴.

Par ailleurs, une sous-étude a été réalisée dans certains centres aux Etats-Unis afin d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité **d'une dose de rappel** du vaccin mRNA-1345 à 24 mois (cf. Tableau 19).

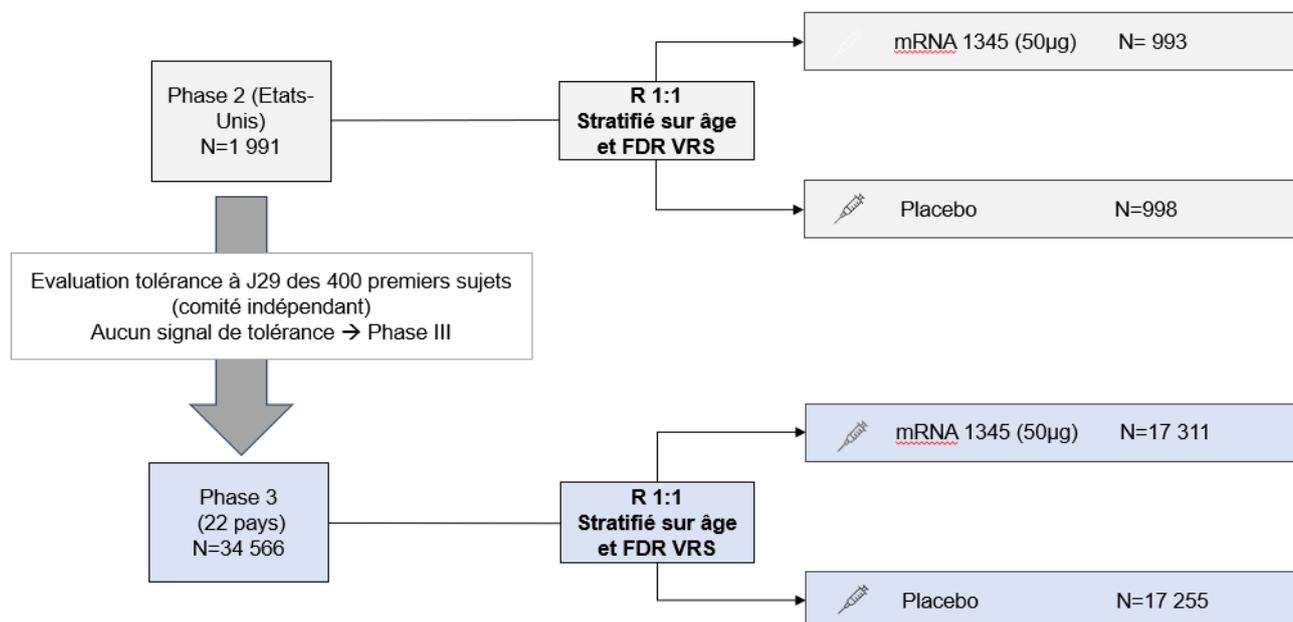


Figure 1 : Schéma de l'étude P301

4.3.2. Principaux critères d'inclusion et de non-inclusion

Les participants inclus répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Adultes âgés de 60 ans et plus avec ou sans comorbidités (comprenant l'insuffisance cardiaque chronique et la bronchopneumopathie chronique obstructive), médicalement stables.
- Indice de masse corporelle ≥ 18 kg/m² et ≤ 35 kg/m².

Les participants n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils présentaient un des critères suivants :

- Antécédents de diagnostic ou d'affection cliniquement instable à la discrétion de l'investigateur,

³ Une insuffisance cardiaque congestive symptomatique (y compris les insuffisances cardiaques avec fraction d'éjection ventriculaire conservée) a été définie par : (i) au moins un des signes ou symptômes suivants : dyspnée d'effort, orthopnée, dyspnée paroxystique nocturne, œdème périphérique dépendant ou ascite OU (ii) un échocardiogramme antérieur documenté montrant une réduction de la fraction d'éjection systolique et/ou diastolique ET un traitement en cours avec au moins l'un des éléments suivants : un diurétique, un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un β-bloquant ou un glycoside cardiaque.

⁴ Une bronchopneumopathie chronique obstructive symptomatique a été définie par l'association des 2 critères suivants : (i) un volume expiratoire forcé en 1 seconde (VEMS) /capacité vitale forcée (CVF) documenté inférieur à 0,7 après traitement par bronchodilatateur ET (ii) un traitement en cours avec au moins un des éléments suivants : un anticholinergique, un β2 agoniste, des glucocorticoïdes inhalés, ou des glucocorticoïdes oraux <10 mg de prednisone par jour ou équivalent pour les symptômes mentionnés ci-dessus.

- Antécédents d'immunodéficience congénitale ou acquise, d'affection immunosuppressive ou de maladie à médiation immunitaire (les personnes vivant avec le VIH pouvaient être incluses si elles avaient une charge virale indétectable et un taux de CD4 \geq 350 cellules/mm³, ainsi que les personnes présentant des maladies auto-immunes stables et ne nécessitant pas d'immunosuppresseurs systémiques),
- Conditions dermatologiques susceptibles d'affecter les évaluations locales des événements indésirables sollicités,
- Antécédents d'anaphylaxie ou de réaction d'hypersensibilité grave après administration du vaccin mRNA-1345 ou de tout composant du vaccin mRNA-1345,
- Antécédents de réaction grave à une vaccination antérieure, ou de syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant une vaccination antigrippale,
- Administration chronique (>14 jours continus) d'immunosuppresseurs ou d'autres médicaments modifiant le système immunitaire dans les 6 mois précédant l'administration du vaccin de l'étude.

Pour tenir compte de la difficulté de prédire la saisonnalité du VRS, conséquence de la pandémie de Covid-19 et des mesures barrières mises en place les participants de l'étude P301 ont été recrutés et vaccinés tout au long de l'année, sur une période de 13 mois (novembre 2021 et décembre 2022). La période de vaccination s'est ainsi étendue sur les saisons épidémiques de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud.

4.3.3. Critères de jugement de l'efficacité

Critères de jugements principaux

Les principaux critères de jugement pour l'analyse de l'efficacité étaient :

- La survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec \geq 2 signes / symptômes, entre 14 jours et 12 mois post vaccination confirmée par RT-PCR
- La survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec \geq 3 signes / symptômes, entre 14 jours et 12 mois post vaccination confirmée par RT-PCR.

Rappel des définitions des cas

Une maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au VRS était définie comme étant une infection par le VRS confirmée par RT-PCR associée à une apparition ou aggravation des signes / symptômes suivants (\geq 2 ou 3 selon les critères de jugement), durant au moins 24 heures :

- Dyspnée
- Toux et/ou fièvre (\geq 37,8°C)
- Respiration sifflante et/ou râles et/ou ronchi
- Expectorations
- Tachypnée (\geq 20/minute ou augmentation \geq 2/minute chez patients avec tachypnée à l'inclusion)
- Hypoxémie (saturation en oxygène \leq 93 % ou utilisation croissante de la supplémentation en oxygène)
- Douleur thoracique pleurétique

Une maladie respiratoire aiguë due au VRS était quant à elle définie comme étant une infection par le VRS confirmée par RT-PCR associée à l'apparition ou l'aggravation d'au moins un des signes / symptômes suivants, durant au moins 24 heures :

- Toux
- Congestion nasale
- Écoulement nasal
- Maux de gorge, fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$)
- Enrouement
- Douleur des sinus
- Frissons
- Dyspnée
- Respiration sifflante
- Expectorations
- Tachypnée (≥ 20 /minute ou augmentation ≥ 2 /minute chez patients avec tachypnée à l'inclusion)
- Hypoxémie (saturation en oxygène $\leq 93\%$ ou utilisation croissante de la supplémentation en oxygène).

Par ailleurs, le rapport d'étude mentionne que s'il n'était pas possible d'évaluer totalement les paramètres cliniques, la preuve radiologique d'une pneumonie avec une infection par le VRS confirmée par RT-PCR pouvait être utilisée pour confirmer une MVRI ou une maladie respiratoire aiguë due au VRS.

Dans des analyses exploratoires, la dyspnée a été utilisée comme critère de mesure de la prévention des MVRI sévères dues au VRS dans les analyses exploratoires.

Critères de jugement hiérarchisés et secondaires

Les critères de jugement hiérarchisés étaient les suivants :

- La survenue d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë dû au VRS, entre 14 jours et 12 mois post vaccination
- La survenue d'une hospitalisation associée à une MVRI ou à une maladie respiratoire aiguë due au VRS, entre 14 jours et 12 mois post-vaccination
- La survenue d'une hospitalisations toutes causes confondues, entre 14 jours et 12 mois post-vaccination
- La survenue d'une maladie des MVRI toutes causes confondues, entre 14 jours et 12 mois post-vaccination
- La survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 3 signes / symptômes, entre 14 jours et 24 mois post-vaccination.

Les autres critères de jugement secondaires étaient :

- La survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 2 signes / symptômes, entre 14 jours et 24 mois post-vaccination
- La survenue d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë par sous type de VRS
- La survenue d'une première hospitalisation associée à une maladie respiratoire aiguë due au VRS ou une MVRI due au VRS entre 14 jours et 24 mois post vaccination

- L'évolution du score total de fragilité (score Edmonton) entre le début de l'étude et 12 mois et 24 mois post vaccination.

4.3.4. Méthode d'analyse des résultats

4.3.4.1. Définition des populations d'analyse

Les populations d'analyse étaient les suivantes :

- Population FAS (*full analysis set*) : participants randomisés ayant reçu un des vaccins,
- Population PPe (*per protocol* d'efficacité) : participants de la population mITT sans déviations majeures au protocole,
- Population PPI (*per protocol* d'immunogénicité) : sous ensemble de participants sélectionnés au hasard dans la population FAS sans déviation majeure au protocole, ayant des résultats d'immunogénicité disponibles à l'inclusion et au moins un résultat valide post administration au point temporel d'intérêt,
- Population d'analyse de tolérance sollicitée (*solicited safety set*) : participants randomisés ayant reçu un des vaccins de l'étude disposant de données d'EI sollicités,
- Population d'analyse de tolérance (*safety set*) : participants randomisés ayant reçu un des vaccins.

4.3.4.2. Plan d'analyse de l'efficacité

Pour l'analyse des cas et conformément au protocole, il était prévu de réaliser :

- Une première analyse intermédiaire lorsque 50 % des cas prévus étaient survenus, soit au moins 43 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 2 signes / symptôme et au moins 16 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 3 signes / symptôme,
- Une seconde analyse intermédiaire lorsque 85 % des cas prévus étaient survenus, soit au moins 74 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 2 signes / symptôme et au moins 28 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 3 signes / symptôme,
- Une analyse principale lorsqu'au moins 86 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 2 signes / symptôme et au moins 32 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 3 signes / symptôme étaient survenus,
- Une analyse à 12 mois,
- Une analyse finale lorsque tous les participants auront terminé le suivi de 24 mois.

A noter qu'il est spécifié dans le protocole que dès lors qu'une analyse planifiée permettait de démontrer l'efficacité vaccinale de manière statistiquement significative, elle était considérée comme analyse principale et les analyses suivantes étaient confirmatoires.

Analyse des critères de jugement principaux

Le risque de survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme et au moins 3 signes / symptôme a été évalué dans la population *per protocol* d'efficacité (PPe) dans un délai de 14 jours à 12 mois post-administration, avec un modèle de régression des risques proportionnels de Cox et la détermination d'un *hazard ratio* (HR).

L'efficacité vaccinale sur la survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins deux signes / symptôme et au moins 3 signes / symptôme était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95 % de l'efficacité vaccinale était supérieure à 20 %.

Analyse des critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires ont été évalués dans la population PPe, avec une régression binomiale négative. Par ailleurs, des analyses en sous-groupes des critères de jugement principaux et secondaires clés étaient prévues, notamment en fonction de l'âge (60-69 ans, 70-79 ans et ≥ 80 ans), des facteurs de risque de maladie respiratoire, des comorbidités d'intérêt (insuffisance cardiaque chronique, BPCO, maladie respiratoire chronique, diabète, maladie hépatique et rénale avancée), des maladies cardio pulmonaires chroniques (insuffisance cardiaque congestive, BPCO, maladies respiratoires chroniques), ainsi que la fragilité.

Il est à noter que pour les analyses intermédiaires et principales, **le contrôle de l'inflation du risque alpha à 2,5 % (unilatéral) a été effectué** en utilisant la fonction de dépense de Lan-DeMets (Approximation de Pocock). Une stratégie de test séquentiel / hiérarchique a été planifiée pour contrôler l'inflation du risque alpha sur les 2 critères primaires, les 2 critères secondaires clés et les 3 critères secondaires sélectionnés. La signification statistique des critères d'efficacité primaires serait atteinte lors des analyses intermédiaires ou de l'analyse primaire dans un ordre hiérarchique : les cas de MVRI avec ≥ 2 symptômes suivis des cas de MVRI avec ≥ 3 symptômes. Ensuite, seulement si les critères d'efficacité atteignaient la significativité statistique lors des analyses intermédiaires ou de l'analyse principale, le critère secondaire clé de l'efficacité vaccinale contre les infections respiratoires aiguës dues au VRS était alors évalué.

4.3.5. Caractéristiques des participants de l'étude P301

Le Tableau 3 présente les caractéristiques des participants inclus dans l'étude P301. L'âge médian des participants à l'inclusion était de 67 ans (0-96 ans), 30,9 % des participants avaient entre 70 et 79 ans et 5,5 % avaient 80 ans et plus. Par ailleurs, 6,9 % des participants présentaient des facteurs de MVRI (BPCO, insuffisance cardiaque congestive) avec une répartition comparable entre les deux groupes. Au total, 21,2 % des participants étaient jugée « vulnérable » selon l'échelle d'Edmonton (score ≥ 4). Enfin, environ 70 % des participants inclus ne présentaient pas de comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, maladie respiratoire chronique, diabète, insuffisance cardiaque congestive, maladie rénale ou hépatique avancée).

Tableau 3 : Caractéristiques des participants à l'étude P301 (population d'analyse de tolérance)

	mRNA-1345 N = 17 793	Placebo N = 17 748
Age à l'inclusion, n (%)		
Médiane (min-max), années	67,0 (60, 95)	67,0 (60, 96)
60 - 69 ans	11 281 (63,6)	11 222 (63,5)
70 - 79 ans	5 474 (30,9)	5 460 (30,9)
≥ 80 ans	979 (5,5)	997 (5,6)
Sexe, n (%)		
Homme	9 076 (51,2)	8 968 (50,7)
Femme	8 658 (48,8)	8 711 (49,3)
Facteurs de risque de maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI), n (%)		
Présence de facteurs de risque	1 218 (6,9)	1 230 (7,0)
Insuffisance cardiaque congestive	205 (1,2)	201 (1,1)

	mRNA-1345 N = 17 793	Placebo N = 17 748
BPCO	960 (5,4)	978 (5,5)
BPCO et insuffisance cardiaque congestive	53 (0,3)	51 (0,3)
Score de fragilité (Echelle d'Edmonton^a), n (%)		
Score 0-3 : non fragile	13 512 (76,2)	13 354 (75,5)
Score 4 – 5 : vulnérable	2 828 (15,9)	2 899 (16,4)
Score 6 -7 : légèrement fragile	804 (4,5)	819 (4,6)
Score 8 – 9 : modérément fragile	168 (0,9)	159 (0,9)
Score ≥ 10 : sévèrement fragile	25 (0,1)	39 (0,2)
Comorbidités d'intérêt (BPCO, asthme, maladie respiratoire chronique, diabète, insuffisance cardiaque congestive, maladie rénale ou hépatique avancée), n (%)		
Absence	12 496 (70,5)	12 551 (71,0)
Une ou plus	5 238 (29,5)	5 128 (29,0)

L'échelle d'Edmonton permet l'évaluation de la fragilité, elle comporte 10 domaines (cognitif, santé générale, humeur, indépendance fonctionnelle, consommation de médicaments, support social, nutrition, continence, mobilité), le score maximum est de 17 et représente le niveau de fragilité le plus élevé.

4.4. Données d'immunogénicité

L'immunogénicité humorale induite par le vaccin mRNA-1345 a été évaluée chez des adultes âgés de 50 ans et plus dans 3 essais cliniques randomisés (essai de phase I P101, essai de phase II/III P301 et essai de phase III P302).

4.4.1. Résultats issus de l'étude P101

4.4.1.1. Immunogénicité humorale induite par la première injection

Comme indiqué dans la partie 4.2 du rapport, les données d'immunogénicité présentées ci-dessous ne concernent que les adultes âgés de 65 à 79 ans (cf. Tableau 2). Au total, 298 participants ont été randomisés dans l'essai pour recevoir la première injection du vaccin mRNA-1345 (n = 239) ou du placebo (n = 59).

A l'inclusion, les participants avaient des titres en anticorps neutralisants (contre le VRS A et le VRS B) et en anticorps de liaison contre la conformation pré-F correspondant à une exposition antérieure au VRS. Ces titres étaient comparables entre les groupes vaccinés et le groupe placebo.

Un mois après l'administration du vaccin, les titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B, ainsi que les titres en anticorps de liaison anti-pré-F étaient plus élevés dans tous les groupes vaccinés (quelle que soit la dose) comparés au groupe placebo. **La réponse immune humorale était similaire entre les groupes ayant reçu 25 µg, 50 µg et 100 µg de vaccin mRNA-1345.** Les niveaux d'anticorps étaient numériquement plus faibles dans le groupe ayant reçu 12,5 µg du vaccin mRNA-1345 et numériquement plus élevés dans le groupe ayant reçu une dose de 200 µg.

Les titres en anticorps neutralisants étaient augmentés dans tous les groupes vaccinés, d'au moins 10,19 fois par rapport aux titres mesurés à l'inclusion pour le VRS A et d'au moins 5,29 fois pour le VRS B ; avec une augmentation d'un facteur ≥ 4 observée chez plus de la moitié des participants pour le VRS A (≥ 75 % dans tous les groupes vaccinés) et le VRS B (54,6 à 80,9 %).

Dans le groupe vacciné ayant reçu une dose de 50 µg de vaccin mRNA-1345, les MGT des anticorps neutralisants étaient augmentés de 12,03 fois pour le VRS A et de 8,96 pour le VRS B par rapport aux niveaux d'inclusion ; avec 84,6 % des participants qui présentaient des titres en anticorps augmentés d'un facteur 4 pour le VRS A et de 79,5 % pour le VRS B.

Les MGT des anticorps de liaison anti-pré-F étaient augmentés dans tous les groupes vaccinés, d'au moins 7,21 fois, par rapport aux niveaux d'inclusion, avec 75 % des participants qui présentaient des titres en anticorps de liaison anti-pré-F augmentés d'un facteur ≥ 4 .

Les anticorps de liaison anti-pré-F ont montré une augmentation géométrique moyenne (GMFR) plus élevée que les anticorps de liaison anti-post-F, ce qui suggère que le vaccin mRNA-1345 stimule préférentiellement les anticorps contre la conformation pré-F, qui présente tous les épitopes connus pour induire des anticorps neutralisants et constitue la cible principale de la réponse des anticorps neutralisants après une exposition au VRS.

4.4.1.2. Persistance de l'immunité humorale induite par la première injection

Une décroissance dans le temps des titres en anticorps est observée après le pic au premier mois, à la suite de la dose de 50 µg. Néanmoins, il est noté que les titres en anticorps neutralisants du VRS demeurent supérieurs aux valeurs initiales jusqu'à 12 mois après la vaccination ; cette **persistance de la réponse immunitaire** appuie le choix de la dose de 50 µg d'ARNm-1345 pour l'étude P301 (Tableau 4).

Une tendance similaire a été observée pour les anticorps de liaison anti-pré-F. Dans le groupe ayant reçu la dose de 50 µg d'ARNm-1345, le GMFR des anticorps anti-pré-F par rapport à l'inclusion était de 8,46 au premier mois et de 2,81 à un an. À tous les moments post-vaccination, le GMFR pré-F était supérieur au GMFR post-F, démontrant que l'mRNA-1345 suscite préférentiellement des anticorps contre la conformation pré-F.

Tableau 4 : Evolution dans le temps des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B et des anticorps de liaison anti-pré-F chez les adultes âgés de 65 à 79 ans dans l'essai P101 (PPS)

	N	MGT ou MGC ^a (IC à 95 %)	GMFR (IC à 95 %)
Anticorps neutralisants anti-VRS A (IU/mL)			
Inclusion (J1)	47	1 204,7 (918,5, 1 580,0)	-
Mois 1	44	13 739,0 (9 875,5 - 19 113,8)	12,03 (8,78 – 16,47)
Mois 2	46	10 967,5 (7 762,9 - 15,494,9)	9,16 (6,73 – 12,47)
Mois 3	44	9 020,8 (6 523,6 – 12 474,0)	7,53 (5,54 - 10,24)
Mois 6	43	5 746,9 (4 133,8 – 7 989,4)	5,05 (3,77 - 6,76)
Mois 12	39	3 531,9 (2376,0 – 5 250,2)	3,00 (2,18 - 4,13)
Anticorps neutralisants anti-VRS B (IU/mL)			
Inclusion (J1)	47	1 135,3 (833,2 - 1547,0)	-
Mois 1	44	9 432,1 (6 706,2 – 13 266,0)	8,96 (6,79 - 11,84)
Mois 2	46	7 905,3 (5765,3 – 10 839,5)	7,08 (5,40 - 9,28)
Mois 3	44	6 385,1 (4 652,7 – 8 762,4)	5,62 (4,24 - 7,45)
Mois 6	43	5 226,3 (3 747,5 – 7 288,8)	4,38 (3,37- 5,70)
Mois 12	39	2 590,2 (1 868,6 – 3 590,3)	2,27 (1,77- 2,91)
Anticorps de liaison anti-pré-F du VRS (AU/mL)			
Inclusion (J1)	47	7 184,6 (5 872,3 - 8 790,1)	-
Mois 1	44	58 206,6 (46 911,4 – 72 221,3)	8,46 (6,79 - 10,55)
Mois 2	46	50 630,1 (41 214,3 – 62 197,1)	7,03 (5,75 - 8,59)
Mois 3	44	39 390,5 (31 889,7 - 48 655,6)	5,44 (4,27 - 6,92)
Mois 6	43	27 977,0 (22 479,6 – 34 818,8)	4,05 (3,34 - 4,90)
Mois 12	39	19 404,6 (15 117,4 – 24 907,7)	2,81 (2,29 - 3,44)

Abréviations : AU = unité arbitraire ; IC = intervalle de confiance ; MGT = moyenne géométrique des titres ; MGC = moyenne géométrique des concentrations ; GMFR = ratio des moyennes géométriques ; ^a : MGT pour les anticorps neutralisants et MGC pour les anticorps de liaison

4.4.1.3. Immunogénicité humorale de la dose de rappel à 12 mois

La dose de rappel, administrée 12 mois après la première dose, induit une augmentation des titres en anticorps neutralisants (contre le VRS A et VRS B) et des titres en anticorps de liaison anti-pré-F.

Un mois après la dose de rappel, dans le groupe ayant reçu 50 µg de vaccin mRNA-1345 :

- Concernant les anticorps neutralisants, une augmentation des moyennes géométriques de 7,29 fois a été observée pour le VRS A et de 5,20 fois pour le VRS B par rapport au niveau

d'inclusion, avec 64,7 % des participants qui avaient au moins une augmentation d'un facteur 4 pour le VRS A et le VRS B.

- Concernant les anticorps de liaison anti-pré-F, une augmentation des moyennes géométriques de 7,03 fois par rapport au niveau d'inclusion a été observée avec 70,6 % des participants qui avaient au moins une augmentation d'un facteur 4.

4.4.1.4. Sélection de la dose pour la suite du développement du vaccin

Une dose unique de 50 µg d'ARNm-1345 a été sélectionnée pour l'essai pivotale de phase II/III (essai P301) basé sur la réponse immunitaire observée et le profil favorable de sécurité et de tolérance dans la population cible (participants âgés de 60 ans et plus).

En effet, les doses de vaccin mRNA-1345 inférieures ou égales à 50 µg étaient associées à une fréquence plus faible d'effets indésirables sollicités que les doses plus élevées dans l'étude P101. Par ailleurs, un mois après l'injection, la réponse en anticorps neutralisants induite par 50 µg du vaccin contre le VRS A (GMFR de 12,03 [IC à 95 % : 8,78, 16,47]) et contre le VRS B (GMFR de 8,96 [IC à 95 % : 6,79, 11,84]) appuie le choix de cette dose. Les MGT en anticorps neutralisants observées dans le groupe vacciné ayant reçu 50 µg du vaccin restaient à des niveaux supérieurs aux niveaux d'inclusion pendant les 12 mois post-dose, démontrant la persistance de la réponse immunitaire. À 12 mois post-vaccination, l'augmentation des MGT par rapport aux valeurs d'inclusion était d'un facteur 3 pour le VRS A et de 2,27 pour le VRS B avec 41,0 % et 15,4 % des participants qui présentaient au moins une augmentation des MGT en anticorps neutralisants d'un facteur supérieur ou égal à 4 fois pour le VRS A et VRS B, respectivement.

Dans l'ensemble, les résultats de l'étude P101 sur l'ensemble des groupes d'âge et des populations confirment l'immunogénicité du vaccin mRNA-1345 et appuient le choix de la dose de 50 µg chez les adultes ≥ 60 ans dans l'étude P301.

4.4.2. Résultats issus de l'étude P301

L'immunogénicité a été évaluée dans la population PPI (population *per protocol* pour l'immunogénicité), représentant un ensemble de participants sélectionnés aléatoirement dans la population FAS sans déviation majeure au protocole, ayant des résultats d'immunogénicité disponibles à l'inclusion et au moins un résultat valide post-administration au point temporel d'intérêt. Cette population PPI comprend 1 848 participants (1 515 pour le groupe vacciné et 333 pour le groupe placebo).

Les taux d'anticorps neutralisants spécifiques au VRS (VRS A et VRS B), ainsi que les taux d'anticorps de liaison contre la conformation pré-F de la protéine F du VRS ont été mesurés à l'inclusion et à J29. Des analyses en sous-groupes selon l'âge, les comorbidités d'intérêt et le statut de fragilité ont également été effectuées.

4.4.2.1. Caractéristiques de la population d'analyse (population PPI)

Au total, 1 848 participants ont été inclus dans la population PPI. L'âge moyen était de 72,1 ans et 54,9 % étaient des hommes.

L'ensemble de la population d'analyse PPI a été stratifié pour assurer la représentation des participants considérés à risque plus élevé de MVRI sévère due au VRS et de ceux présentant des schémas saisonniers différents du VRS. Ainsi, l'ensemble de la PPI a été stratifié selon l'âge, les facteurs de risque de MVRI, et l'hémisphère de provenance (nord et sud). Au total, 45,7 % des participants étaient âgés de ≥ 75 ans, 39,8 % avaient un facteur de risque de MVRI due au VRS et 56,4 % provenaient de

l'hémisphère Nord. En outre, l'ensemble PPI comprenait 19,9 % de participants identifiés comme vulnérables/frêles selon le score de fragilité d'Edmonton.

4.4.2.2. Titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B

A l'inclusion, les participants avaient des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (correspondant à une exposition antérieure au VRS) comparables entre les deux groupes de traitement (groupe mRNA-1345 et groupe placebo).

A J29 après l'administration d'une dose unique de 50 µg de vaccin mRNA-1345 (Tableau 5) :

- Concernant le VRS A, les MGT en anticorps neutralisants ont augmenté d'un facteur 8,44, passant de 2 552,82 à 21 475,40 UI/mL et 91,4% des participants présentaient une augmentation des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A d'un facteur au moins égal à 2. A J29, le taux de séroréponse pour le VRS A dans le groupe mRNA-1345 était de 74,2 %.
- Concernant le VRS B, les MGT en anticorps neutralisants ont aussi augmenté d'un facteur 5,11, passant de 1 425,35 à 7 245,98 IU/mL et 84,3% des participants présentaient une augmentation des titres en anticorps neutralisants contre le VRS B d'un facteur au moins égal à 2. A J29, le taux de séroréponse pour le VRS B dans le groupe mRNA-1345 était de 56,5 %.

Dans les analyses en sous-groupes, en fonction de l'âge, des comorbidités d'intérêt et du statut de fragilité, les données d'immunogénicité sont similaires avec celles observées dans l'ensemble de la population d'analyse PPI (augmentation des MGT en anticorps neutralisants de plus de 8 fois, contre le VRS A, et de plus de 5 fois contre le VRS B). Les réponses en anticorps neutralisants ne diffèrent pas selon l'âge ni selon le statut de fragilité ou la présence ou non de comorbidités d'intérêts, que ce soit pour le VRS A ou le VRS B (Tableau 6).

Tableau 5 : Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (UI/mL) dans l'étude mRNA-1345-P301 (population PPI)

	VRS A		VRS B	
	mRNA-1345	Placebo	mRNA-1345	Placebo
J1 (pré vaccination)				
N ^a	1 513	333	1 512	333
MGT (IU/mL)	2 552,82 [2 414,25 – 2 699,35]	2 403,72 [2 136,01 – 2 704,98]	1 425,35 [1 352,69 – 1 501,91]	1 350,25 [1 203,25 – 1 515,20]
Min, Max	175, 259061	157, 106190	94, 112476	114, 79619
J29 (post vaccination)				
N ^a	1 511	332	1 509	332
MGT	21 475,40 [20 273,94 – 22 748,05]	2 417,17 [2 155,94 – 2 710,04]	7 245,98 [6 864,75 – 7 648,38]	1 304,74 [1 159,97 – 1 467,58]
Min, Max	512, 259061	149, 89840	122, 112476	108, 77520
Augmentation : J29/J1	8,44 [7,98, 8,92]	1,00 [0,95, 1,05]	5,11 [4,87, 5,37]	0,96 [0,90, 1,03]
N ^b	1 509	332	1506	332
Séroréponse (%) ^c , N (%) ^d	1 119 (74,2) [71,9, 76,3]	2 (0,6) [0,1, 2,2]	851 (56,5) [54,0, 59,0]	5 (1,5) [0,5, 3,5]
Augmentation des titres (facteur ≥ 2), N (%)	1 379 (91,4) [89,9, 92,8]	15 (4,5) [2,6, 7,3]	1 269 (84,3) [82,3, 86,1]	18 (5,4) [3,2, 8,4]

^a : Nombre de participants sans données manquantes lors de la visite (inclusion ou visite d'intérêt) ; ^b : Nombre de participants sans données manquante à l'inclusion et à la visite correspondante ; ^c : La séroréponse était définie comme un passage d'un niveau inférieur de la limite inférieure de quantification (LIQ) à un niveau égal ou supérieur à 4 fois la LIQ, ou à une augmentation d'au moins un facteur 4 si le niveau à l'inclusion était ≥ à la LIQ ; ^d : Nombre de participants ayant complété le critère (pourcentages basés sur N1)

Tableau 6 : Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (UI/mL) par sous-groupes dans l'étude mRNA-1345-P30, dans le groupe mRNA-1345 (population PPI)

	VRS A				VRS B			
	N	MGT à J1	MGT à J29	Augmentation MGT à J29	N	MGT à J1	MGT à J29	Augmentation MGT à J29
Age								
60 - 69 ans	619	2308,99 [2123,48, 2510,72]	22611,81 [20733,81, 24659,90]	9,79 [9,00, 10,65]	617	1353,15 [1247,86, 1467,31]	7456,78 [6856,57, 8109,54]	5,54 [5,13, 5,98]
70 - 79 ans	671	2746,76 [2517,80, 2996,55]	20374,31 [18646,91,22261,74]	7,46 [6,85, 8,12]	672	1498,21 [1382,00, 1624,19]	7092,51 [6531,94, 7701,17]	4,76 [4,43, 5,13]
≥80 ans	223	2706,13 [2344,61, 3123,39]	21811,74 [18680,71, 25467,55]	8,09 [6,98, 9,38]	223	1416,24 [1244,39, 1611,83]	7139,03 [6211,84, 8204,61]	5,05 [4,47, 5,71]
Comorbidités d'intérêt ^a								
Absence	647	2410,09 [2216,15, 2621,00]	19270,14 [17641,68, 21048,92]	8,02 [7,39, 8,71]	647	1317,80 [1220,19, 1423,21]	6474,15 [5962,96, 7029,16]	4,92 [4,57, 5,29]
Une ou plus	866	2664,95 [2473,11, 2871,67]	23290,51 [21593,98, 25120,32]	8,76 [8,12, 9,46]	865	1511,49 [1407,96, 1622,63]	7881,57 [7339,04, 8464,21]	5,26 [4,93, 5,62]
Statut de fragilité (échelle d'Edmonton)								
En forme (score 0-3)	1032	2520,87 [2358,55, 2694,37]	20826,41 [19428,39, 22325,03]	8,29 [7,77, 8,86]	1032	1414,57 [1326,76, 1508,19]	6937,15 [6491,79, 7413,07]	4,94 [4,66,5,23]
Vulnérable / fragile (score ≥4)	459	2596,03 [2335,77, 2885,29]	22889,46 [20583,79, 25453,41]	8,83 [7,93, 9,83]	458	1455,53 [1325,43, 1598,41]	8005,09 [7271,01, 8813,27]	5,52 [5,03, 6,06]

^a : Comorbidités d'intérêt : insuffisance cardiaque chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, maladie respiratoire chronique, diabète, maladie hépatique et rénale avancée

4.4.2.3. Titres en anticorps de liaison anti-protéine pré-F du VRS

A l'inclusion, les titres en anticorps de liaison anti-protéine pré-F du VRS étaient comparables entre le groupe vacciné et le groupe placebo.

A J29 après l'administration d'une dose unique de 50 µg de vaccin mRNA-1345, la moyenne géométrique des titres en anticorps anti-protéine pré-F du VRS a augmenté d'un facteur 7,65, passant de 10 729,51 à 81 884,16 IU/mL, et 94,2 % des participants présentaient une augmentation d'au moins un facteur 2. A J29, le taux de séroréponse (en termes d'anticorps de liaison anti-protéine pré-F du VRS) dans le groupe mRNA-1345 était de 79,1% (Tableau 7). A noter que l'on ne dispose pas de résultats allant au-delà de 29 jours pour cette étude.

Tableau 7 : Moyenne géométrique des titres en anticorps anti-protéine pré-F du VRS (AU/mL) dans l'essai mRNA-1345-P301 (population PPI)

	mRNA-1345 N =1515	Placebo N = 333
J1 (prévaccination)		
N ^a	1513	333
MGT (AU/mL)	10729,51 [10310,57 ; 11165,47]	10194,25 [9374,48 ; 11085,69]
Min, Max	798, 464148	1104, 91124
J29 (post vaccination)		
N ^a	1511	333
MGT(AU/mL)	81884,16 [78644,23 ; 85257,58]	10060,15 [9258,94 ; 10930,70]
Min, Max	1063, 580553	1153, 81862
Augmentation : J29/J1	7,65 [7,33 ; 7,98]	0,99 [0,96, 1,01]
N ^b	1510	333
Séroréponse (%) ^c , N (%) ^d	1195 (79,1) [77,0 ; 81,2]	1 (0,3) [0,0 ; 1,7]
Augmentation des titres (facteur ≥ 2), N (%)	1423 (94,2) [92,9 ; 95,4]	3 (0,9) [0,2 ; 2,6]

a : Nombre de participants sans données manquantes lors de la visite (inclusion ou visite d'intérêt) ; b : Nombre de participants sans données manquante à l'inclusion et à la visite correspondante ; c : La séropositivité était définie comme un passage d'un niveau inférieur de la limite inférieure de quantification (LIQ) à un niveau égal ou supérieur à 4 fois la LIQ, ou à une augmentation d'au moins un facteur 4 si le niveau à l'inclusion était ≥ à la LIQ ; d : Nombre de participants ayant complété le critère (pourcentages basés sur N1)

Dans les analyses en sous-groupes, en fonction de l'âge, des comorbidités d'intérêt et du statut de fragilité, les données d'immunogénicité étaient similaires avec celles observées dans l'ensemble de la population d'analyse. Les réponses en anticorps de liaison anti-pré-F ne diffèrent pas selon l'âge ni selon le statut de fragilité ou la présence ou non de comorbidités d'intérêts, que ce soit pour le VRS A ou le VRS B (Tableau 8).

Tableau 8 : Moyenne géométrique des titres en anticorps anti-protéine pré-F du VRS (AU/mL) par sous-groupes dans l'étude mRNA-1345-P301, dans le groupe mRNA-1345 (population PPI)

	N	MGT à J1	MGT à J29	Augmentation MGT à J29
Age				
60 - 69 ans	618	9986,69 [9408,92 ; 10599,95]	86548,13 [81459,26 ; 91954,90]	8,68 [8,13 ; 9,27]
70 - 79 ans	672	11081,34 [10436,73 ; 11765,76]	77891,62 [73262,68 ; 82813,03]	7,05 [6,61 ; 7,52]
≥80 ans	223	11876,87 [10597,00 ; 13311,31]	81611,90 [72874,50 ; 91396,89]	6,87 [6,14 ; 7,69]
Comorbidités d'intérêt ^a				
Absence	647	9942,90 [9396,44 ; 10521,15]	73099,86 [68809,56 ; 77657,66]	7,37 [6,93 ; 7,84]
Une ou plus	866	11357,54 [10748,75 ; 12000,82]	89146,73 [84497,15 ; 94052,16]	7,86 [7,41 ; 8,33]
Fragilité échelle d'Edmonton)				
En forme (score 0-3)	1033	10381,67 [9897,14 ; 10889,92]	78989,01 [75263,86 ; 82898,53]	7,63 [7,26 ; 8,02]
Vulnérable / fragile (score ≥4)	458	11417,62 [10600,74 ; 12297,45]	87466,85 [81050,64 ; 94390,98]	7,65 [7,04 ; 8,32]

a : Comorbidités d'intérêt : insuffisance cardiaque chronique, bronchopneumopathie chronique obstructive, asthme, maladie respiratoire chronique, diabète, maladie hépatique et rénale avancée

4.4.3. Résultats issus de l'étude P302

La revaccination à 12 mois après une première dose du vaccin mRNA-1345 chez des adultes âgés de 50 ans et plus a été évaluée dans la partie C de l'essai de phase III P302. Pour rappel, l'objectif de la partie C, en ouvert, de cette étude était d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel à un an du vaccin mRNA-1345. Les participants de la partie B ont été inclus dans la partie C (n=543) et revaccinés avec mRNA-1345 à 12 mois. Les résultats finaux de cette partie ne sont pas encore disponibles et sont attendus courant troisième trimestre 2025. Les résultats, très parcellaires, issus d'une première analyse sont présentés ci-dessous.

Un mois après la dose de rappel à 12 mois, les titres en anticorps neutralisants étaient similaires à ceux obtenus après la première dose. Le rapport des MGT par rapport à la première dose était de 1,08 (IC à 95 % [0,99 ; 1,17]) en termes d'anticorps neutralisants anti-VRS A et de 0,91 (IC à 95 % [0,84 ; 0,99]) en termes d'anticorps neutralisants anti-VRS B. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des rapports des MGT étant supérieure à 0,667, la non-infériorité des taux d'anticorps anti-VRS A et B après revaccination par le vaccin mRNA-1345 en comparaison aux taux obtenus après la première injection a été démontrée.

La possibilité d'une dose de rappel 24 mois après une première dose sera également évaluée dans le cadre de l'essai P301 (les données ne sont pas encore disponibles).

L'immunogénicité humorale induite par le vaccin mRNA-1345 a été évaluée chez des adultes âgés de 50 ans et plus dans 3 essais cliniques randomisés (étude de phase I P101, étude de phase II/III P301 et étude de phase III P302).

Au total, 298 participants ont été inclus dans la population d'analyse de l'immunogénicité (PPI) de l'étude P101, 1 848 participants dans l'étude P301 et 543 participants dans l'étude P302.

L'étude P101 a permis de sélectionner la dose de 50 µg pour la suite du développement clinique du vaccin mRNA-1345 chez l'adulte compte tenu de l'équilibre du profil de tolérance et de l'immunogénicité obtenu avec ce dosage.

Dans les trois études, il a été démontré que le vaccin mRNA-1345 est immunogène et induit des anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B ainsi que des anticorps de liaison anti-protéine pré-F. A noter que le vaccin mRNA-1345 stimule préférentiellement les anticorps contre la conformation pré-F de la glycoprotéine F du VRS. A J29 après la vaccination, les titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B ainsi que les titres en anticorps de liaison anti-pré-F étaient plus élevés chez les participants vaccinés en comparaison avec ceux du groupe placebo. Les MGT des anticorps neutralisants contre le VRS A étaient augmentés d'un facteur 8 et ceux dirigés contre le VRS B d'un facteur 5 (étude pivotale P301). Les MGT des anticorps de liaison anti-pré-F, quant à elles, étaient augmentées d'un facteur 7.

Ces réponses immunitaires ne diffèrent pas selon l'âge ni selon le statut de fragilité ni selon la présence ou non de comorbidités d'intérêts.

La persistance de la réponse immune a été évaluée dans l'étude P101. Une décroissance dans le temps des titres en anticorps est observée après le pic obtenu au premier mois. Néanmoins, les titres en anticorps neutralisants du VRS ainsi que les anticorps de liaison anti-pré-F demeuraient supérieurs aux valeurs initiales à l'inclusion, tout au long du suivi et jusqu'au 12e mois post-vaccination (GMFR de 3,00 pour le VRS A et de 2,27 pour le VRS B par rapport aux titres d'anticorps de base).

L'immunogénicité induite par une dose de rappel administrée à 12 mois a été évaluée dans l'étude P101 chez les adultes âgés de 65 à 79 ans et dans la partie C de l'étude P302 chez des adultes âgés de 50 ans et plus. Un mois après la revaccination, la dose de rappel induit une augmentation 1) des titres en anticorps neutralisants (contre le VRS A et VRS B) et 2) des titres en anticorps de liaison anti-pré-F similaire à celle obtenue un mois après la première injection.

4.5. Données d'efficacité

Les données d'efficacité clinique sont issues de l'étude P301. La présentation détaillée du schéma d'étude, des principaux critères d'inclusion et de non-inclusion, des critères de jugement principaux et secondaires, du plan d'analyse et des caractéristiques des participants a été faite au chapitre 4.2.

Le présent chapitre est consacré à la présentation des principaux résultats d'efficacité. Conformément au plan d'analyse dans le protocole d'étude, dès lors qu'une analyse planifiée permettait de démontrer l'efficacité vaccinale de manière statistiquement significative, celle-ci était considérée comme l'analyse principale et les suivantes comme les analyses confirmatoires. La première analyse intermédiaire ayant permis de démontrer l'efficacité, le chapitre est divisé en deux chapitres distincts :

- **D'une part, les résultats des analyses principales** basées sur 64 cas de premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme, dont 20 avec au moins 3 signes / symptôme, et avec un temps de suivi médian de 3,7 mois (clôture de la base de données au 30 novembre 2022). Ces résultats ont été examinés par les autorités réglementaires en vue de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché.
- **D'autre part, les résultats des analyses confirmatoires** avec le temps de suivi depuis l'injection le plus long au moment de la rédaction de ce chapitre. Ces analyses ont été conduites sur une base de données clôturée au 8 mars 2024 avec une durée médiane de suivi de 18,8 mois (minimum 1 jour et maximum 830 jours), plus de 90 % des participants suivis au moins 12 mois et moins de 10 % des participants ayant effectué leur visite finale prévue à 24 mois.

4.5.1. Analyses principales

Lors de la clôture de la base de données le 30 novembre 2022, la durée médiane de suivi depuis l'injection était de 3,7 mois (entre 15 et 379 jours). Dans chaque groupe, 20,4 % des participants avaient plus de 6 mois de suivi, néanmoins seuls 0,2 % d'entre eux avaient plus de 12 mois de suivi. Les résultats, notamment en termes d'efficacité, de ces analyses dites « principales » sont donc à considérer avec précaution.

Au total, 64 personnes ont eu un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme (9 dans le groupe vaccin, 55 dans le groupe placebo), survenu entre 14 jours et 12 mois après l'administration d'une dose unique de vaccin, soit une efficacité vaccinale de 83,7 (IC à 95,88 % [66,0 ; 92,2], $p < 0,0001$). Parmi elles, 20 personnes présentaient au moins 3 signes / symptôme, correspondant à une efficacité vaccinale de 82,4 (IC à 96,36 % [34,8 ; 95,3], $p = 0,0078$).

Les limites inférieures des intervalles de confiance bilatéraux à 95 % de l'efficacité vaccinale étant supérieures à 20 %, l'efficacité vaccinale sur la survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 et 3 signes / symptôme a donc été démontrée (Tableau 9). Conformément au plan d'analyse, cette première analyse intermédiaire est donc considérée comme analyse principale.

Tableau 9 : Efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS (≥ 2 symptômes et ≥ 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois après l'administration (analyses principales)

Premier épisode de MVRI dû au VRS	mRNA-1345 N=17 572	Placebo N=17 516	Efficacité % [IC à %] ^a
≥ 2 symptômes, n (%)	9 (0,05)	55 (0,31)	83,7 [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]
≥ 3 symptômes, n (%)	3 (0,02)	17 (0,10)	82,4 [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]

^a Inflation du risque alpha contrôlée en utilisant la fonction de dépense de Lan-DeMets (approximation de Pocock)

Le Tableau 10 détaille le résumé des symptômes présentés par les personnes lors du premier épisode de MVRI dû au VRS (≥ 2 et ≥ 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois après l'administration.

Chez les personnes présentant un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme (n = 64), la toux et les expectorations étaient les symptômes les plus fréquemment rapportés (respectivement 100 et 70,3 %), et la fréquence de ces symptômes était similaire entre les groupes mRNA-1345 et placebo. A l'inverse, les symptômes suivants étaient rapportés par moins d'un cas sur quatre : dyspnée (17/64), fièvre (13/64), douleur thoracique pleurétique (10/64), tachypnée (2/64), hypoxémie (1/64) et preuve radiologique de pneumonie (1/64).

Chez les personnes présentant un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 3 signes / symptômes (n=20), à part la toux et les expectorations, les autres symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient la dyspnée (1/3 dans le groupe mRNA-1345 et 12/17 dans le groupe placebo), la respiration sifflante (2/3 dans le groupe mRNA-1345 et 10/17 dans le groupe placebo) et la douleur thoracique (1/3 dans le groupe mRNA-1345 et 6/17 dans le groupe placebo).

Tableau 10 : Résumé des symptômes présentés par les personnes lors du premier épisode de MVRI dû au VRS (avec au moins 2 et au moins 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois post administration

Premier épisode de MVRI dû au VRS	mRNA-1345 N=17 572	Placebo N=17 516
Avec au moins 2 signes / symptômes, n (%)	9 (0,05)	55 (0,31)
Dyspnée	2 (22,2)	15 (27,3)
Toux et/ou fièvre	9 (100)	55 (100)
Toux	9 (100)	54 (98,2)
Fièvre	0	13 (23,6)
Respiration sifflante et/ou râles et/ou ronchi	3 (33,3)	15 (27,3)
Expectorations	7 (77,8)	38 (69,1)
Tachypnée	0	2 (3,6)
Hypoxémie	0	1 (1,8)
Douleur thoracique pleurétique	1 (11,1)	9 (16,4)
Preuve radiologique de pneumonie	0	1 (<0,1)
Avec au moins 3 signes / symptômes, n (%)	3 (0,02)	17 (0,10)
Dyspnée	1 (33,3)	12 (70,6)
Toux et/ou fièvre	3 (100)	17 (0,10)
Toux	3 (100)	16 (94,1)
Fièvre	0	6 (35,3)
Respiration sifflante et/ou râles et/ou ronchi	2 (66,7)	10 (58,8)
Expectorations	3 (100)	11 (64,7)
Tachypnée	0	2 (11,8)

Premier épisode de MVRI dû au VRS	mRNA-1345 N=17 572	Placebo N=17 516
Hypoxémie	0	1 (5,9)
Douleur thoracique pleurétique	1 (33,3)	6 (35,3)
Preuve radiologique de pneumonie	0	1 (<0,1)

Dans ces analyses principales, les cas de premier épisode de MVRI dû au VRS (≥ 2 et ≥ 3 symptômes) avec présence concomitante d'autres agents pathogènes respiratoires n'ont pas été exclus. Comme la présence d'un autre pathogène viral soulève la possibilité que la maladie clinique ne soit pas entièrement et uniquement causée par le VRS, **une analyse de sensibilité a été réalisée sur l'ensemble des cas dont la PCR était positive uniquement pour le VRS et pour aucun autre pathogène**. L'exclusion des cas de co-infection (6 cas sur 64 dans pour un premier épisode de MVRI dû au VRS ≥ 2 symptômes et 1 cas pour un premier épisode de MVRI dû au VRS ≥ 3 symptômes) n'a pas modifié les résultats.

Enfin, **les analyses secondaires de l'efficacité vaccinale par sous-type de VRS sur la prévention d'un premier épisode de MVRI (≥ 2 signes / symptômes) ont montré des résultats comparables à ceux de l'analyse principale** : 91,7 % (IC à 95 % [73,0 ; 97,4]) pour le VRS A et 51,7 % (IC à 95 % [10,6 ; 73,9]) pour le VRS B. Bien que l'estimation ponctuelle de l'efficacité contre l'infection par le VRS B soit inférieure à celle contre l'infection par le VRS A, ces résultats ne permettent pas de conclure à une moindre protection conférée par le vaccin contre ce le VRS B (3).

4.5.2. Analyses confirmatoires jusqu'au 8 mars 2024

4.5.2.1. Critères de jugement principaux

Lors de la clôture de la base de données le 8 mars 2024, la durée médiane de suivi depuis l'injection était de 18,8 mois (entre 1 et 830 jours). Dans chaque groupe, plus de 90% des participants suivis au moins 12 mois et moins de 10 % des participants ayant effectué leur visite finale prévue à 24 mois.

Au total, 238 personnes ont eu un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme (Tableau 11), survenu entre 14 jours et 12 mois après l'administration d'une dose unique de vaccin, avec 73 cas chez les personnes du groupe mRNA-1345 et 165 cas chez les personnes du groupe placebo, soit une efficacité de 56,2 % (IC à 95 % [41,9 ; 67,2]). Parmi elles, 96 personnes présentaient au moins 3 signes / symptôme, avec 30 cas chez les personnes du groupe mRNA-1345 et 66 cas chez les personnes du groupe placebo, correspondant à une efficacité vaccinale de 54,9 % (IC à 95 % [29,5 ; 71,7]). L'efficacité sur la survenue d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 et 3 signes / symptôme est donc confirmée (limite inférieure de l'IC à 95 % de l'EV > 20 %). Toutefois, une diminution de 27,5 points est constatée par rapport à l'analyse principale où seuls 0,2 % des participants avaient été suivi jusqu'à 12 mois, ce qui pourrait suggérer une baisse de l'efficacité dans les premiers mois après la vaccination (cf. 4.5.2.4.).

Tableau 11 : Analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration (critères de jugement principaux)

Premier épisode de MVRI dû au VRS	mRNA-1345 N = 18 181	Placebo N = 18 132	Efficacité, % [IC à 95 %]
≥ 2 symptômes, n (%)	73 (0,40)	165 (0,91)	56,2 % [41,9 % ; 67,2 %]
≥ 3 symptômes, n (%)	30 (0,17)	66 (0,36)	54,9 % [29,5 % ; 71,7 %]

4.5.2.2. Critères de jugement secondaires

Les analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale sur les critères de jugement secondaires sont présentées dans le Tableau 12.

Pour la période de 14 jours à 12 mois après l'injection, 422 personnes ont eu un premier épisode de maladie respiratoire aigüe dû au VRS, avec 140 cas chez les personnes du groupe mRNA-1345 et 282 cas chez les personnes du groupe placebo, soit une efficacité vaccinale de 50,9 % (IC à 95 % [39,8 ; 59,9]). Parmi les symptômes rapportés par ces cas, les plus fréquents (> 50 %) étaient la toux, la congestion nasale, l'écoulement nasal et les maux de gorge avec des proportions similaires dans les deux groupes.

Pour la période de 14 jours à 24 mois après l'injection, l'efficacité vaccinale a été estimée à partir des 3 521 participants (9,6 %) ayant effectué la visite finale de l'étude à la date de clôture de la base de données. Les résultats montrent une efficacité vaccinale de 47,4 % (IC à 95 % [34,7 ; 57,7]) et de 48,4 % (IC à 95 % [27,2 ; 63,9]), respectivement contre les MVRI dues au VRS avec au moins 2 et 3 signes / symptôme.

Une surveillance active des infections par le VRS a été mise en place pendant l'essai. Les participants ont été invités chaque semaine à signaler d'éventuels symptômes respiratoires ou systémiques associés au VRS (3). Néanmoins, compte tenu de la puissance limitée de l'étude et du nombre relativement faible de cas survenus au cours de la période de suivi, l'évaluation des autres critères de jugement secondaires, y compris les hospitalisations, sera effectuée à la fin de l'étude. **En effet, lors de l'analyse précédente réalisée lorsque la médiane de suivi des participants était de 8,6 mois, le nombre de cas d'hospitalisations dues au VRS était insuffisant pour évaluer l'efficacité sur la prévention des hospitalisations dues au VRS (seuls 2 cas survenus dans le groupe placebo).**

Tableau 12 : Analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale (critères de jugement secondaires)

Critères de jugement secondaires	mRNA-1345, n (%)	Placebo, n (%)	Efficacité, % [IC à 95 %]
Période entre 14 jours et 12 mois après l'administration, N=36 313			
Maladie respiratoire aigüe dû au VRS	140 (0,77)	282 (1,56)	50,9 % [39,8 ; 59,9]
Hospitalisation due au VRS	ND	ND	ND
Hospitalisation toutes causes confondues	ND	ND	ND
MVRI toutes causes confondues	ND	ND	ND
Période entre 14 jours et 24 mois après l'administration, N=3 521			
MVRI dû au VRS ≥ 2 symptômes	132 (0,73)	248 (1,37)	47,4 % [35,0 ; 57,4]
MVRI dû au VRS ≥ 3 symptômes	52 (0,29)	100 (0,55)	48,4 % [27,9 ; 63,1]
Hospitalisation due au VRS	ND	ND	ND

Critères de jugement secondaires	mRNA-1345, n (%)	Placebo, n (%)	Efficacité, % [IC à 95 %]
Évolution du score total de fragilité	ND	ND	ND

4.5.2.3. Analyses exploratoires

Le laboratoire Moderna a conduit une analyse exploratoire en considérant la dyspnée comme marqueur de la sévérité des MVRI dues au VRS. L'efficacité vaccinale sur la prévention des MVRI sévères dues au VRS (*i.e.* MVRI avec au moins 2 symptômes dont l'un était la dyspnée) entre 14 jours et 12 mois après l'administration a ainsi été estimée à 65,1 % (IC à 95 % [41,1 ; 79,3]) avec 19 cas rapportés dans le groupe mRNA-1345 comparativement à 54 cas dans le groupe placebo.

4.5.2.4. Analyses en sous-groupes

Les analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale dans les sous-groupes sont présentées dans le Tableau 13, en particulier en fonction de l'âge (60-69 ans, 70-79 ans et ≥80 ans), de la présence ou non de comorbidités d'intérêt, et du score de fragilité (calculé selon l'échelle d'Edmonton). Compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes, seuls les résultats des analyses portant sur l'efficacité vaccinale sur un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes, entre 14 jours et 12 mois post administration sont présentés.

Les estimations de l'efficacité par sous-groupe étaient globalement homogènes avec ceux observés dans l'analyse principale. Toutefois, l'efficacité vaccinale n'est pas démontrée dans certains sous-groupes, en particulier chez les 80 ans et plus et chez les personnes vulnérables/fragiles (score de fragilité supérieur ou égal à 4), qui présentent un risque accru de complications et de décès liés au VRS en raison de l'immunosénescence liée à l'âge et d'une prévalence plus élevée de pathologies sous-jacentes⁴. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec précaution car la puissance n'était pas suffisante pour évaluer l'efficacité vaccinale par sous-groupes. Il faut noter également que les personnes ayant des antécédents de certaines affections du système immunitaire n'ont pas été inclus dans l'essai.

Tableau 13 : Analyses en sous-groupe de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme entre 14 jours et 12 mois post administration

	mRNA-1345	Placebo	Efficacité, % [IC à 95 %]
Groupe d'âge, n (%)			
60 à 69 ans, N = 22 507	50 (0,4)	100 (0,9)	50,5 [30,4 ; 64,7]
70 à 79 ans, N = 10 946	15 (0,3)	57 (1,0)	74,0 [54,1 ; 85,3]
≥ 80 ans, N = 2860	8 (0,6%)	8 (0,6%)	0,0 [-166,4 ; 62,5]
Comorbidités ^a, n (%)			
Aucune, N = 25 644	52 (0,4)	104 (0,8)	50,2 [30,6 ; 64,3]
Une ou plus, N = 10 669	21 (0,3)	61 (1,1)	66,5 [45,0 ; 79,6]
Fragilité (échelle d'Edmonton), n (%)			
En forme (score 0-3), N = 26 857	57 (0,4)	135 (1,0)	58,4 [43,3 ; 69,5]
Vulnérable / fragile (score ≥4), N = 7 674	12 (0,3)	22 (0,5)	44,7 [-11,7 ; 72,6]

^a affections cardio-pulmonaires chroniques (y compris l'insuffisance cardiaque congestive, BPCO, asthme et affections respiratoires chroniques), diabète et maladies hépatiques et rénales à un stade avancé

4.5.2.5. Evaluation de la diminution de l'efficacité au cours du temps

Les courbes d'incidence cumulée de cas de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes montrent que la séparation entre les groupes placebo et mRNA-1345 est observée à partir de 14 jours après l'injection, ce qui est cohérent avec les résultats décrits dans la partie immunogénicité, et se maintient au cours de l'étude jusqu'à 24 mois après l'injection (Figure 2). La même tendance est observée pour les cas de MVRI dû au VRS avec au moins 3 signes / symptôme.

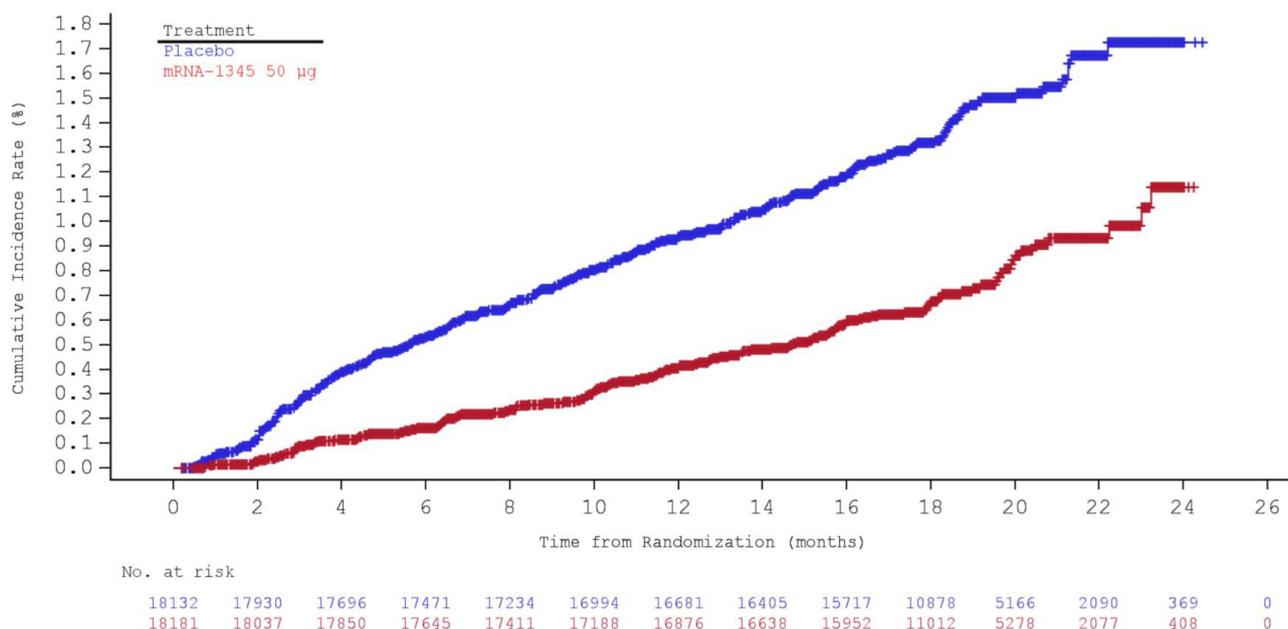
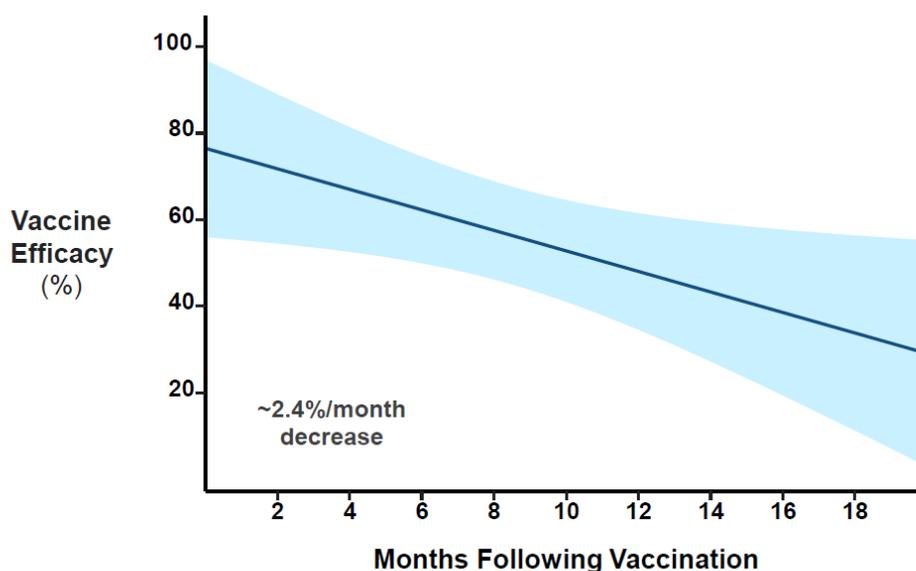


Figure 2 : Courbes d'incidence cumulée de cas de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme

De façon exploratoire, une régression linéaire par la méthode des moindres carrés pondérés a été réalisée afin d'estimer le déclin dans le temps de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme (Figure 3). **Cette analyse post-hoc a permis d'estimer une diminution d'efficacité moyenne de l'ordre de 2,4 % par mois, soit une baisse de l'efficacité de l'ordre de 29 % après un an et de l'ordre de 58 % après 2 ans.**



95% confidence interval shown in blue area.

Efficacy based on incidence rates adjusting person time over each 2-month period. Weighted least square regression line and 95% CI based on the bi-monthly efficacy data.

Figure 3 : Efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes au fil du temps – Analyse *post-hoc*

Les données d'efficacité d'une dose du vaccin mRNA-1345 sont issues de l'étude P301. Les analyses principales, dont les résultats étaient à l'origine de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin, ont été conduites après un suivi médian de 3,7 mois, lorsque 0,2% des participants avaient plus de 12 mois de suivi :

- L'efficacité a été démontrée sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration avec au moins 2 signes / symptôme (83,7 % [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]) et avec au moins 3 signes / symptômes (82,4 % [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]).
- Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les 64 cas avec au moins 2 signes / symptôme étaient la toux et les expectorations, les autres symptômes étant rapportés par moins d'un cas sur quatre. Parmi les 20 participants avec au moins 3 signes / symptôme, les autres symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée, le sifflement respiratoire, la douleur thoracique pleurétique et la fièvre.
- Les analyses de sensibilité excluant les cas de co-infection et les analyses complémentaires de l'efficacité par sous-type de VRS (VRS A et B) ont montré des résultats comparables à ceux de l'analyse principale.

Dans les analyses confirmatoires conduites jusqu'au 8 mars 2024, la durée médiane de suivi était de 18,8 mois, plus de 90 % des participants avaient été suivis au moins 12 mois et 9,6 % jusqu'à 24 mois :

- L'efficacité sur les deux critères de jugement principaux a été confirmée et estimée à 56,2 % [IC à 95 % : 41,9 ; 67,2] et à 54,9 % [IC à 95 % : 29,5 ; 71,7] sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration, respectivement avec au moins 2 et 3 symptômes.
- L'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë dû au VRS a été estimée à 50,9 % (IC à 95 % [39,8 ; 59,9]). L'évaluation des autres critères de

jugement secondaires sera effectuée à la fin de l'étude (seuls 2 cas d'hospitalisations dues au VRS rapportés lors de l'analyse conduite avec 8,6 mois de suivi médian).

- L'efficacité dans les sous-groupes était globalement homogène avec celle observée dans l'analyse principale, bien qu'elle ne soit pas démontrée à ce jour chez les 80 ans (16 cas survenus dont 8 dans le groupe vaccin) et plus et chez les personnes vulnérables/fragiles (34 cas survenus dont 12 dans le groupe vaccin). Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes.
- Les courbes d'incidence cumulée et les analyses pour la période de 14 jours à 24 mois après l'injection montrent que l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes se maintient jusqu'à 24 mois, avec un déclin au cours du temps estimé à 2,4 % par mois dans une analyse exploratoire basée sur une régression linéaire, soit une baisse de l'efficacité de l'ordre de 29 % après un an et de l'ordre de 58 % après 2 ans.

4.6. Données de tolérance

La population de tolérance correspond à l'ensemble des personnes randomisées ayant reçu un des vaccins de l'étude P301. Au total, lors de la clôture de la base de données le 8 mars 2024, 18 369 personnes de 60 ans ou plus ont reçu une dose de 50µg d'mRNA-1345 et 18 316 personnes ont reçu le placebo.

La durée médiane de suivi était de 554 jours (18,8 mois) et plus de 90 % de la population de tolérance avait été suivie pendant 12 mois et plus depuis l'injection.

Les critères de jugement principaux pour la tolérance étaient les suivants :

- Événements indésirables (EI) sollicités locaux et systémiques survenant dans les 7 jours suivant l'injection
- EI non sollicités survenant dans les 28 jours suivant l'injection
- EI graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier et/ou ayant nécessité un suivi médical survenant jusqu'à 24 mois après l'injection.

4.6.1. Événements indésirables sollicités survenant dans les 7 jours

La population de tolérance sollicitée correspond à l'ensemble des personnes ayant reçu un des vaccins de l'étude et disposant de données d'EI sollicités, soit 35 263 personnes, dont 17 665 dans le groupe mRNA-1345. Les participants ont complété quotidiennement un questionnaire électronique pour signaler les effets indésirables locaux et systémiques sollicités pendant 7 jours après l'injection. La majorité des **EI sollicités** locaux et systémiques ont débuté dans les deux jours suivants l'injection et étaient transitoire (durée médiane de 2 jours dans chaque groupe).

Des **EI sollicités locaux** ont été rapportés par une proportion plus élevée de personnes dans le groupe mRNA-1345 (58,7 %) que dans le groupe placebo (16,2 %) (Tableau 14).

La majorité des EI sollicités locaux étaient de grade 1 ou 2 et aucun EI sollicité local de grade 4 n'a été rapporté. Des EI sollicités locaux de grade 3 ont été signalés chez 3,2 % des personnes du groupe mRNA-1345 contre 1,7 % des personnes du groupe placebo.

Les EI sollicités locaux les plus fréquents étaient la douleur au site d'injection et le gonflement ou sensibilité axillaire, retrouvés respectivement chez 56,3 % et 15,4 % des personnes dans le groupe mRNA-1345.

Tableau 14 : Événements indésirables sollicités locaux les plus fréquents (> 10 %)ª

	mRNA-1345 N = 17 665	Placebo N = 17 598
Tout évènement indésirable sollicité local	10 367 (58,7)	2 845 (16,2)
Grade 1 (léger)	9 044 (51,2)	2 386 (13,6)
Grade 2 (modéré)	765 (4,3)	154 (0,9)
Grade 3 (sévère)	558 (3,2)	305 (1,7)
Grade 4 (menace vitale)	0	0
Douleur au site d'administration	9 942 (56,3)	2 407 (13,7)
Gonflement ou sensibilité axillaire	2 711 (15,4)	1 091 (6,2)

ª Population de tolérance sollicité

Des **EI sollicités systémiques** ont été rapportés chez 47,7 % des personnes du groupe mRNA-1345 et chez 32,9 % des personnes du groupe placebo (Tableau 15).

La majorité des EI sollicités systémiques étaient de grade 1 ou 2 et des EI sollicités systémiques de grade 3 ou 4 ont été signalés chez 4,0 % des personnes du groupe mRNA-1345 versus 2,9 % des personnes du groupe placebo. Une fièvre de grade 4 (*i.e.* température par voie buccale supérieure à 40°C) a été signalée chez 35 personnes du groupe mRNA-1345 versus 29 personnes du groupe placebo (soit 0,2 % dans chaque groupe).

Les EI sollicités systémiques les plus fréquents étaient la fatigue (31,0 % dans le groupe mRNA-1345 versus 20,0 % dans le groupe placebo), les céphalées (27,0 % versus 18,9 %), les myalgies (25,9 % versus 14,4 %) et les arthralgies (21,9 % versus 14,1 %).

Tableau 15 : Evénements indésirables sollicités systémiques les plus fréquents (> 10 %)^a

	mRNA-1345 N = 17 665	Placebo N = 17 598
Tout événement indésirable sollicité systémique	8 432 (47,7)	5 798 (32,9)
Grade 1 (léger)	5 137 (29,1)	3 799 (21,6)
Grade 2 (modéré)	2 585 (14,6)	1 491 (8,5)
Grade 3 (sévère)	675 (3,8)	479 (2,7)
Grade 4 (menace vitale)	35 (0,2)	29 (0,2)
Céphalées	4 764 (27,0)	3 332 (18,9)
Fatigue	5 470 (31,0)	3 518 (20,0)
Myalgie	4 574 (25,9)	2 542 (14,4)
Arthralgie	3 864 (21,9)	2 477 (14,1)

^a Population de tolérance sollicitée

4.6.2. Evénements indésirables non sollicités survenant dans les 28 jours

Des **EI non sollicités** ont été rapportés chez 20,8 % des personnes du groupe mRNA-1345 et chez 18,9 % des personnes du groupe placebo, dans les 28 jours suivant l'administration (Tableau 16).

La fréquence des EI non sollicités graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical était équilibrée entre les deux groupes et aucun problème de sécurité n'a été identifié.

Dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin de l'étude, les EI non sollicités les plus fréquents (*i.e.* ≥ 2 %) étaient la fatigue (2,7 % dans le groupe mRNA-1345 versus 2,2 % dans le groupe placebo), les arthralgies (2,3 % versus 2,2 %) et la Covid-19 (2,1 % versus 1,8 %).

Tableau 16 : Événements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin^a

	mRNA-1345 N = 18 369	Placebo N = 18 316
Tout évènement indésirable non sollicité	3 823 (20,8)	3 467 (18,9)
Grave	126 (0,7)	114 (0,6)
Ayant conduit à la sortie de l'étude	2 (<0,1)	11 (<0,1)
Intérêt particulier	3 (<0,1)	9 (<0,1)
Nécessitant un suivi médical	1 664 (9,1)	1 587 (8,7)
Evènement indésirable non sollicité relié à l'intervention	1 050 (5,7)	807 (4,4)
Grave	4 (<0,1)	2 (<0,1)
Ayant conduit à la sortie de l'étude	0 (<0,1)	0
Intérêt particulier	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Nécessitant un suivi médical	67 (0,4)	51 (0,3)

^a Population de tolérance

4.6.3. Événements indésirables survenus jusqu'au 8 mars 2024

A la date de clôture de la base de données, le 8 mars 2024, des **EI graves** ont été rapportés chez 12,5 % des personnes dans le groupe mRNA-1345 et dans le groupe placebo. Des événements indésirables graves considérés comme reliés au traitement (< 0,1 %) :

- Chez 4 personnes dans le groupe mRNA-1345 : des frissons, une déshydratation, **une paralysie faciale** et une thrombose veineuse superficielle.
- Chez 5 personnes dans le groupe placebo : des convulsions, une pyrexie, une BPCO, un accident ischémique transitoire et un syndrome myélodysplasique.

Deux cent vingt-trois (223, soit 1,2 %) **décès** ont été rapportés dans le groupe mRNA-1345 et 211 (soit 1,1 %) dans le groupe placebo. Aucun des décès n'a été considéré comme relié au vaccin de l'étude selon l'investigateur. La plupart des **EI ayant entraîné la sortie de l'étude** (88,8 %) était due à un évènement indésirable fatal.

L'incidence des **EI ayant nécessité un suivi médical** était d'environ 55 % dans les deux groupes de traitement. Cette incidence était affectée par l'obligation de déclarer toute consultation médicale dans le cadre de la surveillance du VRS comme un évènement indésirable ayant nécessité un suivi médical. L'évènement indésirable nécessitant un suivi médical le plus fréquemment rapporté au 30 avril 2023 (données non disponibles à la date de point du 8 mars 2024) était la Covid-19 : 19,9 % des personnes du groupe mRNA-1345 et 19,1 % des personnes du groupe placebo.

Les **EI d'intérêt particulier**, identifiés a priori par les investigateurs comme potentiellement préoccupants pour les vaccins en général ou pour les vaccins ARNm, sont les suivants : thrombocytopenie, paralysie faciale, syndrome de Guillain-Barré, encéphalomyélite aiguë disséminée, convulsions, épilepsie, état de mal épileptique, anaphylaxie, péricardite et myocardite. L'incidence de ces EI d'intérêt particulier était équilibrée entre les deux groupes de traitement (0,6 % dans chaque groupe). **A la date**

de clôture de la base de données, 5 cas d'EI d'intérêt particulier ont été considérés comme reliés au traitement par les investigateurs, dont un EI grave (grade 3) survenu dans le groupe mRNA-1345. Il s'agit d'un cas de paralysie faciale survenu 5 jours après l'injection de l'ARNm-1345 chez une femme de 69 ans ayant un facteur de risque de paralysie faciale (hypertension, âge). Ce cas de paralysie faciale, caractérisé d'abord par une incapacité à fermer l'œil à laquelle s'est ajoutée après trois mois une difficulté pour sourire, a été résolu au bout de 4 mois après l'instauration de deux traitements médicamenteux. Vingt-cinq autres cas de paralysie faciale sont survenus jusqu'à la date de clôture de la base de données (12 dans le groupe ARNm-1345 et 13 dans le groupe placebo) et aucun n'a été considéré comme relié au traitement. Par ailleurs, aucun cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée n'a été rapporté et 3 cas de syndrome de Guillain-Barré considérés comme non reliés au traitement par les investigateurs ont été rapportés plus de 500 jours après l'injection (1 dans le groupe 1 mRNA-1345 et 2 dans le groupe placebo). **L'analyse de l'ensemble des EI d'intérêt particulier par l'investigateur n'a pas conduit à l'identification de problème de sécurité.**

4.6.4. Données de tolérance disponibles sur le rappel à 12 mois (P101)

Les données de tolérance disponibles sur le l'administration d'une dose de rappel à 12 mois sont très limitées. Elles sont issues des 18 participants de l'étude P101 âgés de 65 à 79 ans qui ont reçu la séquence 50 µg ARNm-1345/50 µg ARNm-1345. Une comparaison de la réactogénicité après une injection de rappel avec la réactogénicité après la première injection n'a pas révélé de différences importantes entre les résultats pour chaque injection, à la fois en termes de gravité, de délai d'apparition et de durée de l'EI sollicité. Aucun problème de sécurité n'a été identifié en lien avec l'administration d'une dose de rappel à 12 mois chez ces 18 participants.

4.6.5. Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau récapitulatif des effets indésirables ci-dessous est issu du résumé des caractéristiques du produit (Tableau 17). Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies.

Tableau 17 : Effets indésirables à la suite de l'administration de mRESVIA figurant dans le résumé des caractéristiques du produit^a

Classification MedDRA par systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent (≥ 1/10)	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent (≥ 1/10)	Céphalées
	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sensation vertigineuse
	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Paralysie du nerf facial périphérique (par ex. maladie de Bell)†
Affections gastro-intestinales	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Nausées/vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Urticaire‡
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent (≥ 1/10)	Myalgie
		Arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent (≥ 1/10)	Douleurs au site d'injection
		Fatigue
	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Frissons
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)		Pyrexie
	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Érythème au site d'injection
Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)		Gonflement/induration au site d'injection
	Rare	Prurit au site d'injection

^a Source : résumé des caractéristiques du produit ; * La lymphadénopathie a été rapportée en tant que « gonflement ou sensibilité axillaire (aisselles) du même côté que l'injection » ; † Un participant du groupe vaccin a connu un effet indésirable sévère de type paralysie faciale apparu au Jour 5 et évalué comme étant lié à l'injection par l'investigateur. Dans l'intervalle de risque de 42 jours après l'injection, une maladie de Bell et/ou une paralysie faciale ont été rapportées chez 2 participants du groupe mRESVIA et chez 2 participants du groupe placebo. Ces 4 patients présentaient tous des facteurs de risque pour la maladie de Bell ; ‡ Une urticaire d'apparition soudaine (dans un délai de quelques jours après la vaccination) ou retardée (jusqu'à deux semaines après la vaccination) a été observée et peut être une évolution aiguë ou chronique (≥ 6 semaines).

Le profil de tolérance du vaccin mRNA-1345 a pu être évalué grâce à l'ensemble des personnes de 60 ans ou plus ayant reçu un des vaccins de l'étude P301 (*i.e.* population de tolérance), soit 36 685 personnes au total, dont 18 369 ayant reçu une dose de 50µg d'mRNA-1345. Lors de la clôture de la base de données le 8 mars 2024, la durée médiane de suivi était 18,8 mois et plus de 90 % de la population avait été suivie pendant 12 mois et plus depuis l'injection.

La plupart des événements indésirables sollicités locaux et systémiques sont apparus dans un délai de 1 à 2 jours après l'injection et se sont résolus dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. Les événements indésirables sollicités locaux étaient plus fréquents dans le groupe mRNA-1345 (58,7 %) que dans le groupe placebo (16,2 %) et majoritairement d'intensité légère à modérée. Des événements indésirables sollicités systémiques ont été rapportés chez 47,7 % des personnes du groupe mRNA-1345 et chez 32,9 % des personnes du groupe placebo. Les proportions d'événements indésirables sollicités systémiques sévères (de grade 3 ou 4) étaient plus élevées dans le groupe mRNA-1345 (4,0 %) que dans le groupe placebo (2,8 %).

La fréquence de survenue des événements indésirables non sollicités graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical était équilibrée entre les deux groupes et aucun problème de sécurité n'a été identifié dans les 28 jours après l'administration.

A la date de clôture de la base de données, des événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme reliés au traitement ont été rapportés chez quatre personnes dans le groupe mRNA-1345 (frissons, déshydratation, paralysie faciale et thrombose veineuse superficielle) et chez cinq personnes dans le groupe placebo (convulsions, fièvre, BPCO, accident ischémique transitoire et syndrome myélodysplasique). Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, le cas de paralysie faciale sévère considéré comme relié au traitement est survenu 5 jours après l'injection de l'ARNm-1345. Vingt-cinq autres cas de paralysie faciale sont survenus depuis, dont treize dans le groupe placebo, et aucun n'a été considéré comme relié au traitement. Aucun décès n'a été considéré comme relié au vaccin de l'étude selon l'investigateur.

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de l'étude P301 montre que l'administration d'une dose unique de vaccin mRNA-1345 50µg, chez les participants âgés de 60 ans et plus, présente un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié. Conformément au résumé des caractéristiques du produit, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 %) étaient une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies.

Par ailleurs, les données de tolérance disponibles à ce jour sur l'administration d'une dose de rappel à 12 mois, issues de l'étude P101, sont très limitées (N = 18) et n'ont pas fait apparaître de problème de sécurité. En raison de petits effectifs, ces données doivent être interprétées avec prudence.

4.7. Données de co-administration

Les données de co-administration du vaccin mRNA-1345 avec le vaccin contre la grippe saisonnière inactivé quadrivalent à dose standard (Partie A) et avec la version bivalente du vaccin anti-Covid-19 mRNA-1273 (Partie B) sont issues de l'étude P302 conduite chez les adultes âgés de 50 ans et plus.

Le profil de tolérance observé dans l'étude P302 est homogène avec les observations faites dans l'étude P301 (cf. chapitre 4.5). Aucun décès, évènement indésirable grave ou d'intérêt particulier n'ont été considérés comme reliés aux vaccins de l'étude dans les 6 mois suivant la vaccination. Les résultats d'immunogénicité présentés sont issus d'une analyse intermédiaire et le rapport d'étude clinique pour les parties A et B sera disponible ultérieurement.

4.7.1. Partie A : Co-administration avec le vaccin contre la grippe

L'objectif principal de la partie A, était de démontrer la non-infériorité de la co-administration des vaccins mRNA-1345 et AFLURIA (vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard) par rapport aux vaccins administrés séparément sur :

- La réponse immunitaire au VRS A : MGT en Ac neutralisants anti-VRS-A à J29 et taux de séroréponse en termes d'Ac neutralisants anti-VRS-A à J29 ;
- La réponse immunitaire à la grippe : MGT en anticorps mesurée par inhibition de l'hémagglutination (HI) à J29, sur quatre souches du virus de la grippe.

Les participants étaient randomisés en groupe parallèles, pour recevoir à J1 deux injections :

- Groupe 1 : mRNA-1345 + placebo
- Groupe 2 : mRNA-1345 + AFLURIA quadrivalent
- Groupe 3 : AFLURIA quadrivalent + placebo.

L'analyse principale d'immunogénicité, était réalisée sur la population PP (*per protocol*), comprenant tous les participants randomisés ayant reçu une dose de vaccin, sans déviation majeure au protocole et pour lesquels un prélèvement sanguin d'immunogénicité est disponible à l'inclusion et en post injection. La durée de suivi était de 6 mois après la vaccination. Au total, 1 631 personnes ont été incluses dans la partie A de l'étude, 249 dans le groupe 1, 690 dans le groupe 2 et 692 dans le groupe 3.

A J29, les titres d'anticorps anti-VRS A et B dans le groupe 2 (mRNA-1345 + AFLURIA) étaient non inférieurs à ceux du groupe 1 (mRNA-1345 seule). Le rapport des MGT entre les deux groupes, était de 0,81 (IC à 95 % [0,67 ; 0,97]) en termes d'Ac neutralisants du VRS A et de 0,85 (IC à 95 % [0,73 ; 1,00]) en termes d'Ac neutralisants du VRS B. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des rapports des MGT étant supérieure à 0,667 (considérant une marge de non-infériorité de 1,5), **la non-infériorité de la co-administration avec un vaccin antigrippal a été démontrée par rapport à l'administration seule du vaccin mRNA-1345 en termes de réponse immunitaire sur le VRS.**

Les titres d'anticorps anti-HI dans le groupe 2 étaient également non inférieurs à ceux du groupe 3. Le rapport des MGT entre les deux groupes, était de :

- 0,89 (IC à 95 % [0,77 ; 1,03]) pour la souche A/H1N1 ;
- 0,97 (IC à 95 % [0,86 ; 1,09]) pour la souche A/H3N2 ;
- 0,91 (IC à 95 % [0,81 ; 1,02]) pour la souche B/Phuket ;
- 0,93 (IC à 95 % [0,93 ; 1,05]) pour la souche B/Washington.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance des rapports des MGT étant supérieure à 0,667 (considérant une marge de non-infériorité de 1,5), **la non-infériorité de la co-administration par rapport à l'administration seule du vaccin antigrippal quadrivalent AFLURIA en termes de réponse immunitaire contre les quatre souches grippales.**

4.7.2. Partie B : Co-administration avec le vaccin contre la Covid-19

L'objectif principal de la partie B, était de démontrer la non-infériorité de la co-administration des vaccins mRNA-1345 et mRNA-1273.214 (version bivalente du vaccin mRNA-1273 contre la Covid-19), par rapport aux vaccins administrés séparément sur :

- La réponse immunitaire au VRS A : MGT en Ac neutralisants anti-VRS A à J29 et taux de séroréponse en termes d'Ac neutralisants anti-VRS A à J29 ;
- La réponse immunitaire à la Covid-19 : MGT en Ac anti-SARS-CoV-2 à J29 et taux de séroréponse en termes d'Ac anti-SARS-CoV-2 J29.

Les participants étaient randomisés en groupe parallèles, pour recevoir :

- Groupe 4 : mRNA-1345 (50µg) + placebo à J1 puis mRNA-1273.214 (50µg) à J29 ;
- Groupe 5 : mRNA-1345 (50µg) + mRNA-1273.214 (50µg) à J1 puis placebo à J29 ;
- Groupe 6 : mRNA-1273.214 (50µg) + placebo à J1 puis placebo à J29.

L'analyse principale d'immunogénicité était réalisée sur la population PP (*per protocol*), comprenant tous les participants randomisés ayant reçu une dose de vaccin, sans déviation majeure au protocole et pour lesquels un prélèvement sanguin d'immunogénicité est disponible à l'inclusion et post injection.

Au total, 1 691 personnes ont été incluses dans la partie B, 562 dans le groupe 4, 566 dans le groupe 5 et 563 dans le groupe 6. La durée de suivi était de 7 mois après la vaccination.

A J29, les titres en anticorps neutralisants anti-VRS A et anti-VRS B dans le groupe 5 (co-administration mRNA-1345 + mRNA-1273.214 à J1 puis placebo à J29) étaient non inférieurs à ceux du groupe 4 (administration mRNA-1345 seul à J1 puis mRNA-1273.214 à J29). Le rapport des MGT entre les deux groupes, était de 0,80 (IC à 95 % [0,70 ; 0,90]) en termes d'Ac neutralisants anti-VRS A et de 0,89 (IC à 95 % [0,79 ; 1,00]) en termes d'Ac neutralisants anti-VRS B. La borne inférieure de l'intervalle de confiance des rapports des MGT étant supérieure à 0,667 (considérant une marge de non-infériorité de 1,5), la non-infériorité de la co-administration (mRNA-1345 + mRNA-1273.214) est démontrée par rapport à l'administration seule du vaccin mRNA-1345 en termes de réponse immunitaire contre le VRS.

A J29, les titres d'anticorps anti-SARS-CoV-2 dans le groupe 5 (co administration mRNA-1345 + mRNA-1273.214 à J1 puis placebo à J29) étaient non inférieurs à ceux du groupe 6 (administration mRNA-1273.214 seul). Le rapport des MGT entre les deux groupes, était de :

- 0,96 (IC à 95 % [0,87 ; 1,06]) pour la souche de Wuhan ;
- 1,01 (IC à 95 % [0,89 ; 1,14]) pour Omicron.

La borne inférieure de l'intervalle de confiance des rapports des MGT étant supérieure à 0,667 (considérant une marge de non-infériorité de 1,5), **la non-infériorité de la co-administration (mRNA-1345 + mRNA-1273.214) est démontrée par rapport à l'administration seule du vaccin mRNA-1273.214 en termes de réponse immunitaire pour la Covid-19 (Ac anti-SARS-CoV-2).**

L'étude P302 a démontré la non-infériorité de la co-administration du vaccin mRNA-1345 avec le vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard (AFLURIA) d'une part, et avec la version bivalente du vaccin mRNA-1273 contre la Covid-19 (SPIKEVAX) d'autre part, par rapport à l'administration séparée de chacun des vaccins, en termes de réponse immunitaire contre le VRS, la grippe et le SARS-CoV-2. Le profil de tolérance observé dans l'étude P302 est également homogène avec les observations faites dans l'étude P301.

4.8. Autres informations disponibles

4.8.1. Rappel des données d'efficacité disponibles sur les autres vaccins

A ce jour, aucune étude comparant les trois vaccins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au VRS chez les adultes âgés de 60 ans et plus n'a été conduite.

En premier lieu, il est important de noter que la définition des cas pour l'analyse de l'efficacité (critères de jugement principaux et secondaires) variait dans les trois essais cliniques. Pour rappel, les définitions des cas pour les analyses principales dans les trois essais pivots étaient les suivantes :

- **Vaccin mRESVIA (maladie des voies respiratoires inférieures due au virus respiratoire syncytial, ou MVRI-VRS) :**
 - Infection par le VRS confirmée par RT-PCR
 - Et apparition ou aggravation des signes / symptômes suivants (≥ 2 ou 3 selon les critères de jugement), durant au moins 24 heures (dyspnée, toux et/ou fièvre ($\geq 37,8^{\circ}\text{C}$), respiration sifflante et/ou râles et/ou rhonchi, expectorations, tachypnée (≥ 20 /minute ou augmentation ≥ 2 / minute chez patients avec tachypnée à l'inclusion), hypoxémie (saturation en oxygène ≤ 93 % ou utilisation croissante de la supplémentation en oxygène), douleur thoracique pleurétique.
- **Vaccin ABRYSCO (infections respiratoires inférieures dues au VRS, ou IVRI-VRS) :** infection respiratoire aiguë (IRA) :
 - Avec au moins 2 des 5 signes / symptômes décrits ci-après (toux nouvelle ou accrue, respiration sifflante nouvelle ou accrue, production nouvelle ou accrue d'expectorations, essoufflement nouveau ou accru, tachypnée (au moins 25 respirations par minute ou augmentation d'au moins 15% par rapport à la valeur de base au repos)
 - Due au VRS (confirmation par un test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA).
- **Vaccin AREXVY (maladie des voies respiratoires inférieures due au virus respiratoire syncytial, ou MVRI-VRS) :**
 - Infection par le VRS confirmée par RT-PCR
 - Et ≥ 2 ou 3 symptômes respiratoires inférieurs (respiration sifflante, crépitements / râles, tachypnée, hypoxémie, supplémentation en oxygène).

Le tableau 18 reprend les principales données d'efficacité vaccinale disponibles sur ces trois vaccins. L'évaluation de l'efficacité dans les analyses principales (critères de jugement principaux) a montré les résultats ci-dessous :

- **Le vaccin mRESVIA** a montré une efficacité de **83,7 % (IC à 95,88 % [66,0 ; 92,2])** contre les MVRI-VRS avec 2 symptômes ou plus et de **82,4 % (IC à 96,36 % [34,8 ; 95,3])** contre les MVRI-VRS avec 2 symptômes ou plus, entre 14 jours et 12 mois après la vaccination.
- **Le vaccin ABRYSCO** a montré une efficacité de **67 % (IC à 96,66 % [29 ; 86])** contre la survenue les infections respiratoires inférieures dues au VRS IVRI-VRS) avec 2 symptômes ou plus et de **86 % (IC à 96,66 % [32 ; 99])** contre la survenue d'IVRI-VRS avec 3 symptômes ou plus.

- **Le vaccin AREXVY** a quant à lui montré une efficacité de **83 % (IC à 95 % [58 ; 94])** pour la prévention de MVRI-VRS après l'administration d'une dose unique du vaccin.

Tableau 18 : Résumé des principales données d'efficacité d'une dose unique disponibles sur les trois vaccins VRS

Vaccins	mRESVIA	ABRYSCO	AREXVY
Période de vaccination	Toute l'année à partir de novembre 2021, pour tenir compte de la difficulté de prédire la saisonnalité du VRS, conséquence de la pandémie de Covid-19 et des mesures barrières mises en place	Avant le début de la saison épidémique du VRS (2021-2022)	Avant le début de la saison épidémique du VRS (2021-2022)
Durée de suivi (pour l'analyse principale)	Médiane de 3,7 mois (entre 15 et 379 jours)	Moyenne de 6,78 mois	Médiane de 6,7 mois (entre 15 jours et 10,1 mois)
Analyse principale (critères de jugement principaux)	<ul style="list-style-type: none"> – MVRI-VRS ≥ 2 symptômes entre J14 et M12 : 83,7 % (IC à 95,88 % [66 ; 92]) – – MVRI-VRS ≥ 3 symptômes entre J14 et M12 : 82,4 % (IC à 96,36 % [35 ; 95]) 	<ul style="list-style-type: none"> – IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : 67 % (IC à 96,66 % [29 ; 86]) – – IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : 86 % (IC à 96,66 % [32 ; 99]) 	MVRI-VRS : 83 % (IC à 95 % [58 ; 94])
Analyses confirmatoires (critères de jugement secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> – Suivi médian : 18,8 mois – MVRI ≥ 2 symptômes entre J14 et M12 : 56,1 % (IC à 95 % [42,2 ; 66,7]) – – MVRI ≥ 3 symptômes entre J14 et M12 : 54,9 % (IC à 95 % [30,5 ; 70,7]) 	<ul style="list-style-type: none"> – Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 : – IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : 65 % (IC à 95 % [36 ; 82]) – – IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : 89 % (IC à 95 % [54 ; 99]) 	Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 : <ul style="list-style-type: none"> – MVRI-VRS : 79 % (IC à 95 % [58 ; 91])
	<ul style="list-style-type: none"> – Suivi jusqu'à 24 mois : – MVRI ≥ 2 symptômes entre J14 et M24 : 47,4 % (IC à 95 % [34,7 ; 57,7]) – – MVRI ≥ 3 symptômes entre J14 et M24 : 48,4 % (IC à 95 % [27,2 ; 63,9]) 	Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 et ET saison 2 partielle : <ul style="list-style-type: none"> – IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : 49 % (IC à 95 % [14 ; 71]) – – IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : 79 % (IC à 95 % [23 ; 96]) 	Suivi jusqu'à la fin de la saison 2 : <ul style="list-style-type: none"> – MVRI-VRS : 67 % (IC à 95 % [48 ; 80])
Hospitalisations (dues au VRS et/ou toutes causes)	Non disponible	Non disponible	Non disponible
Autres critères exploratoires de sévérité	MVRI-VRS avec dyspnée entre J14 et M12 : 65,1 % (IC à 95 % [41,1 ; 79,3])	IVRI-VRS sévères ^a : non disponible	MVRI-VRS sévères ^b : 94 % (IC à 95 % [62 ; 100])

^a Définition IVRI sévères : hospitalisation due à l'IVRI-VRS, supplémentation en oxygène nouvelle ou accrue, ventilation mécanique nouvelle ou accrue (y compris la ventilation en pression positive continue) ; ^b Définition MVRI sévères : présence d'une MVRI avec au moins un écouvillon positif associée au VRS détecté par RT-PCR avec au moins l'un des critères suivants : i) au moins 2 signes respiratoires inférieurs ; ii) un épisode de MVRI évalué comme « sévère » par l'investigateur.

Par ailleurs, les analyses complémentaires conduites sur l'efficacité (critères de jugement secondaires) ont montré les résultats ci-dessous :

- **Pour le vaccin mRESVIA**, avec un suivi médian de 18,8 mois, l'efficacité contre les MVRI avec 2 symptômes ou plus entre 14 jours et 12 mois après la vaccination était de **47,4 % (IC à 95 % [34,7 ; 57,7])** et de **48,4 % (IC à 95 % [27,2 ; 63,9])** contre les MVRI avec 3 symptômes ou plus.
- **Pour le vaccin ABRYSSVO**, l'efficacité contre les IVRI-VRS avec 2 symptômes ou plus et avec 3 symptômes ou plus étaient respectivement de **49 % (IC à 95 % : [14 ; 71])** et de **79 % (IC à 95 % [23 ; 96])** à la fin de la première saison de VRS.
- **Pour le vaccin AREXVY**, l'analyse effectuée à la fin de saison de VRS dans les hémisphères Nord et Sud avait retrouvé une efficacité de **79 % (IC à 95 % [58 ; 91])** contre les MVRI associées au VRS.

En ce qui concerne les critères de sévérité, le nombre de cas d'hospitalisations (dues au VRS et/ou toutes causes confondues) n'était pas suffisant pour évaluer l'efficacité de prévention des hospitalisations par les trois vaccins. Néanmoins, pour le vaccin mRESVIA, une analyse exploratoire utilisant la dyspnée comme marqueur de sévérité des MVRI a montré une efficacité de **65,1 % (IC à 95 % [41,1 ; 79,3])** contre les MVRI sévères (avec au moins 2 symptômes) entre 14 jours et 12 mois après l'administration. Concernant le vaccin AREXVY, l'efficacité vaccinale contre les MVRI sévères associées au VRS, selon la définition précisée dans le tableau 18, était de **94 % (IC à 95 % [62 ; 100])**. De façon complémentaire, une première estimation de l'efficacité vaccinale en vie réelle des vaccins ABRYSSVO et AREXVY contre la survenue d'hospitalisations dues au VRS, dans une étude menée entre le 1er octobre 2023 et le 31 mars 2024 dans 26 hôpitaux américains (4), a montré les résultats suivants :

- Efficacité de **75 % (IC à 95 % [31 ; 91])** chez les sujets âgés de 60 à 74 ans,
- Efficacité de **76 % (IC à 95 % [40 ; 91])** chez les sujets âgés de 75 ans et plus.

Dans l'ensemble, si les niveaux d'efficacité rapportés par les trois essais cliniques semblent être du même ordre, en l'absence d'étude spécifique, il n'est pas possible à ce jour d'effectuer des comparaisons directes, que ce soit à partir des analyses principales ou des analyses confirmatoires. En outre, la faisabilité de la réalisation de comparaisons indirectes entre les vaccins contre le VRS est fortement limitée (5) pour les raisons évoquées ci-dessous :

- Forte hétérogénéité dans les définitions des critères d'efficacité considérés dans les essais ;
- Faible comparabilité des populations incluses dans les essais (définitions variables des comorbidités et du statut de fragilité, répartition géographique hétérogène) ;
- Différences dans la saisonnalité du VRS en raison des différentes périodes de mise en place des études (les essais cliniques sur ABRYSSVO et AREXVY ont commencé avec l'inclusion de la saison 2021-2022 tandis que l'essai clinique sur mRNA-1345 a commencé avec l'inclusion de la saison 2022-2023).

A ce jour, aucune étude d'efficacité comparant les différents vaccins VRS n'a été conduite. Si les niveaux d'efficacité clinique rapportés sur les trois vaccins semblent être du même ordre, il n'est pas possible à ce jour d'effectuer des comparaisons indirectes robustes de ces données (forte hétérogénéité dans les définitions des cas, faible comparabilité des populations incluses, différences importantes dans les périodes d'étude, ...).

4.8.2. Recommandations internationales

A ce jour au niveau mondial, seuls les Etats-Unis et le Royaume-Uni ont intégré le vaccin mRESVIA dans leur stratégie de vaccination contre le VRS chez l'adulte.

Aux Etats-Unis, où le vaccin mRESVIA a été approuvé en mai 2024 par la *Food and Drug Administration* (FDA) (6, 7), les trois vaccins VRS de l'adulte disponibles (AREXVY, ABRYVVO et mRESVIA) sont recommandés indifféremment (8). Il faut noter également que depuis juin 2024, les *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ne recommandent plus la vaccination contre le VRS chez les adultes âgés de 60 à 74 ans qui ne sont pas exposés à un risque accru de maladie grave due au VRS. La vaccination contre le VRS reste recommandée chez les adultes âgés de 75 ans et plus et chez les adultes âgés de 60 à 74 ans à risque augmenté d'infection sévère.

Au Royaume-Uni, où la vaccination contre le VRS est recommandée chez les adultes âgés de 75 ans et plus, le *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) estime que les trois vaccins VRS de l'adulte (AREXVY, ABRYVVO et mRESVIA) pourraient être utilisés dans le cadre du programme national de vaccination. Pour ce qui concerne le vaccin mRESVIA toutefois, le JCVI précise que cette recommandation est conditionnée à son homologation par la *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (MHRA) (9).

Au niveau européen, où mRESVIA a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 23 août 2024 (1), l'évaluation par les *National Immunization Technical Advisory Groups* (NITAGs) de la place de ce vaccin dans la stratégie de vaccination contre le VRS chez l'adulte est en cours.

Au niveau international, les deux pays ayant évalué la place du vaccin mRESVIA dans leur stratégie de vaccination contre le VRS (Etats-Unis et Royaume-Uni) ont estimé que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les deux autres vaccins VRS disponibles chez l'adulte (AREXVY et ABRYVVO).

4.8.3. Données non disponibles et études en cours et à venir

Comme pour tout vaccin nouvellement développé, certaines données ne sont pas encore disponibles, soit parce que les essais cliniques sont toujours en cours, soit parce que ces derniers ne permettent pas de recueillir toutes les informations nécessaires. En ce qui concerne le vaccin mRESVIA, les principales données manquantes sont les suivantes :

- **Données très limitées chez les personnes âgées de 80 ans et plus** : bien que les essais cliniques aient inclus des participants de 80 ans et plus, leur nombre était très restreint (5,5 % de la population de l'essai P301). Cela n'a pas permis de démontrer l'efficacité du vaccin dans cette tranche d'âge, ni d'évaluer les spécificités de cette population en matière d'immunogénicité, de tolérance et du déclin de l'efficacité au fil du temps.
- **Absence de données d'efficacité sur les hospitalisations** : la taille de l'étude P301 et le recul encore limité n'ont pas permis d'évaluer l'efficacité du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations (qu'elles soient dues au VRS ou non). Cette évaluation sera effectuée à la fin de l'étude lorsque tous les participants auront été suivis jusqu'à 24 mois après leur inclusion (Tableau 19). Par ailleurs, les études en vie réelle fourniront des éléments supplémentaires sur l'efficacité de la vaccination contre le VRS sur les hospitalisations à l'échelle populationnelle, malgré les limites inhérentes à ce type d'étude.

- **Données très limitées sur la pertinence, l'efficacité et la tolérance d'une dose de rappel** : les données disponibles sur les vaccins contre le VRS suggèrent une diminution de l'efficacité après quelques mois, ce qui pourrait rendre nécessaire l'administration de doses de rappel à l'avenir. À ce jour, les données disponibles ne permettent pas d'évaluer la pertinence, l'efficacité et la tolérance de telles doses. De plus, compte tenu de la disponibilité de plusieurs vaccins basés sur des technologies différentes, **des données sur l'interchangeabilité des vaccins, tenant compte des antécédents de vaccination, seront indispensables pour adapter la stratégie vaccinale dans les années à venir**. Pour rappel, les données d'immunogénicité et de tolérance issues de la partie C de l'essai P302 montrent que la dose de rappel à un an du vaccin mRESVIA induit une réponse similaire à celle obtenue un mois après la première injection, mais elles restent très limitées à ce jour. En outre, la possibilité d'une dose de rappel 24 mois après une première dose sera évaluée dans le cadre de l'essai P301 (Tableau 19).
- **Données de co-administration limitées** : bien que l'étude P302 ait démontré la non-infériorité de la co-administration du vaccin mRESVIA avec un vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard, ainsi qu'un vaccin à ARNm contre la Covid-19, les données disponibles à ce jour ne documentent pas la possibilité de co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les personnes âgées de 60 ans et plus (zona, DTP, pneumocoque, etc.). Il convient de noter que la co-administration de mRESVIA avec le vaccin antigrippal quadrivalent haute dose est en cours d'évaluation dans l'étude P304, dont les résultats sont attendus pour le troisième trimestre 2025 (Tableau 19).
- **Recul très limité sur la stratégie de vaccination contre le VRS chez les adultes** : étant donné que le développement des vaccins contre le VRS est très récent, le recul est encore très limité, notamment en ce qui concerne la nécessité de rappels itératifs, l'efficacité et la tolérance des différents vaccins disponibles à long terme sur de larges populations, ainsi que l'impact médico-économique et épidémiologique de la mise en place d'une stratégie de vaccination contre le VRS (y compris l'impact de l'immunisation des nourrissons sur la circulation du VRS chez les seniors). Une réévaluation régulière de cette stratégie sera donc nécessaire à mesure que de nouvelles données seront disponibles.

Tableau 19 : Etudes en cours et à venir sur le vaccin mRESVIA

Etude	Type de données
P301	<ul style="list-style-type: none"> – CSR finale de l'étude (24 mois de suivi) prévu pour T1 2025 avec une soumission réglementaire au T2 2025 – Revaccination à 24 mois – Suivi d'efficacité et de tolérance jusqu'à 24 mois
P304	<ul style="list-style-type: none"> – Données de co-administration avec le vaccin antigrippal haute dose prévues pour le T3 2024 avec une soumission réglementaire en 2025
P101	<ul style="list-style-type: none"> – Données chez les femmes en âge de procréer et l'enfant de 12 à 59 mois (Q4 2024)
P303	<ul style="list-style-type: none"> – Données chez les adultes de plus de 18 ans à haut risque (Q4 2024)

Le vaccin mRESVIA étant toujours en cours de développement, certaines données sont limitées ou indisponibles. En particulier, les données chez les personnes âgées de 80 ans et plus sont limitées, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité dans cette population, et l'efficacité du vaccin sur les hospitalisations n'a pas pu être démontrée à ce jour, les résultats finaux étant attendus après 24 mois de suivi. En outre, l'utilité des doses de rappel reste également incertaine, bien que des études soient en cours pour évaluer leur pertinence et leur tolérance.

Par ailleurs, les informations sur la co-administration avec d'autres vaccins et sur l'interchangeabilité des vaccins contre le VRS sont incomplètes. Enfin, étant donné que les vaccins contre le VRS sont récents, il existe un manque de recul sur leur efficacité à long terme et leur impact global, nécessitant ainsi une réévaluation continue de la stratégie vaccinale.

5. Recommandations

Le vaccin mRESVIA (mRNA-1345) est un vaccin monovalent à ARN messager (ARNm) développé par le laboratoire Moderna. Il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne le 23 août 2024⁵ pour l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures due au Virus Respiratoire Syncytial (VRS) chez les adultes âgés de 60 ans et plus.

L'objectif de ce rapport est d'évaluer l'ensemble des données cliniques disponibles sur le vaccin mRESVIA afin de préciser sa place dans la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **La stratégie actuelle (élaborée en juin 2024) de vaccination contre le VRS chez l'adulte⁶**, correspondant à une recommandation de vaccination saisonnière chez les personnes âgées de 75 ans et plus, ainsi que chez les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque).
- **La composition du vaccin mRESVIA** qui diffère de celle des vaccins AREXVY (vaccin monovalent recombinant associé à l'adjuvant AS01E) et ABRYVVO (vaccin bivalent recombinant sans adjuvant).
- **Les données d'immunogénicité disponibles**, issues principalement de trois études :
 - L'étude P101, ayant permis de sélectionner la dose de 50 µg pour la suite du développement clinique du vaccin, compte tenu de l'équilibre du profil de tolérance et de l'immunogénicité obtenu avec ce dosage. En outre, cette étude a également permis de mettre en évidence une décroissance dans le temps des titres en anticorps, mais ces derniers demeuraient supérieurs aux valeurs initiales tout au long du suivi et jusqu'au 12^{ème} mois post-vaccination.
 - L'étude P301 ayant permis de démontrer chez des adultes de 60 ans et plus que l'administration d'une dose unique du vaccin mRESVIA est immunogène et induit des anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (augmentés d'un facteur 8 pour le VRS A et d'un facteur 5 pour le VRS B), ainsi que des anticorps de liaison anti-protéine de fusion (en conformation pré-fusion). En outre, les réponses immunitaires dans cette étude ne diffèrent pas selon l'âge, le statut de fragilité et la présence ou non de comorbidités.
 - Les études P302 (partie C) et P101 ayant permis de démontrer chez des adultes de 50 ans et plus que l'administration d'une dose de rappel 12 mois après la première injection induit une réponse humorale similaire, en termes d'amplitude, à celle obtenue un mois après la première injection.

⁵ Agence européenne des médicaments. mRESVIA dispersion injectable en seringue préremplie. Vaccin à ARNm contre le virus respiratoire syncytial. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_fr.pdf

⁶ Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529741/fr/recommandation-strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus

- **Les données d'efficacité disponibles**, issues de l'essai P301, conduite chez des adultes âgés de 60 ans et plus, en particulier :
 - Les analyses principales, conduites après un suivi médian de 3,7 mois, avec 0,2 % des participants suivis plus de 12 mois. L'efficacité a été démontrée sur la prévention d'un premier épisode de maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dû au VRS, entre 14 jours et 12 mois après l'administration, avec au moins deux signes / symptômes (83,7 % [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]) et avec au moins trois signes / symptômes (82,4 % [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]).
 - Les analyses confirmatoires, conduites après un suivi médian de 18,8 mois, avec 90 % des participants suivis au moins 12 mois et 9,6 % jusqu'à 24 mois. L'efficacité sur les deux critères de jugement principaux a été confirmée et estimée à 56,2 % [IC à 95 % : 41,9 ; 67,2] et 54,9 % [IC à 95 % : 29,5 ; 71,7] sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS survenu entre 14 jours et 12 mois après l'administration, respectivement avec au moins deux et trois symptômes.
 - Les analyses des critères de jugement secondaires, et en particulier l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë dû au VRS qui a été estimée à 50,9 % [IC à 95 % : 39,8 ; 59,9].
 - L'efficacité dans les sous-groupes (âge, comorbidité, vulnérabilité) était globalement homogène avec celle observée dans l'analyse principale, bien qu'elle n'ait pas pu être démontrée à ce jour chez les 80 ans et plus (16 cas sur 2 860 survenus dont huit (0,6 %) dans le groupe vaccin et huit (0,6 %) dans le groupe placebo) et chez les personnes vulnérables/fragiles (34 cas sur 7 674 survenus dont 12 (0,3 %) dans le groupe vaccin et 22 (0,5 %) dans le groupe placebo). **Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes.**
 - Les courbes d'incidence cumulée et les analyses pour la période de 14 jours à 24 mois après l'injection, qui montrent que l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins deux signes / symptômes se maintient jusqu'à 24 mois, avec un déclin au cours du temps estimé à 2,4 % par mois dans une analyse exploratoire basée sur une régression linéaire, soit une baisse de l'efficacité de l'ordre de 29 % après un an et de l'ordre de 58 % après 2 ans.
- **Les données de tolérance disponibles**, issues principalement de l'étude P301, soit 36 685 personnes au total, dont 18 369 ayant reçu une dose de mRESVIA :
 - Dans l'ensemble, ces données montrent que l'administration d'une dose unique de vaccin, chez les participants âgés de 60 ans et plus, présente un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié.
 - La plupart des événements indésirables sollicités locaux et systémiques sont apparus dans un délai de 1 à 2 jours après l'injection et se sont résolus dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. Conformément au résumé des caractéristiques du produit, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 %), majoritairement d'intensité légère à modérée, étaient une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies.
 - La fréquence de survenue des événements indésirables non sollicités graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical, était équilibrée entre les deux groupes.

- Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, un cas de paralysie faciale sévère considéré comme relié au traitement est survenu 5 jours après l'injection du vaccin mRESVIA. Vingt-cinq autres cas de paralysie faciale sont survenus jusqu'à la date de clôture de la base de données au 8 mars 2024, dont 13 dans le groupe placebo, et aucun n'a été considéré comme relié au traitement. Par ailleurs, aucun décès n'a été considéré comme relié au vaccin de l'étude selon l'investigateur.
- **Les données de co-administration disponibles**, issues de l'étude P302 et ayant permis de démontrer la non-infériorité de la co-administration, en termes de réponse immunitaire contre le VRS, la grippe et le SARS-CoV-2, par rapport à l'administration séparée de chacun des trois vaccins évalués (*i.e.* le vaccin mRESVIA, le vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard AFLURIA et la version bivalente du vaccin à ARNm SPIKEVAX contre la Covid-19).
- **L'absence de données permettant de comparer l'efficacité des différents vaccins contre le VRS** : si les niveaux d'efficacité clinique rapportés pour les trois vaccins semblent être du même ordre, il n'est pas possible à ce jour d'effectuer des comparaisons indirectes robustes de ces données (forte hétérogénéité dans les définitions des cas, faible comparabilité des populations incluses, différences importantes dans les périodes d'étude, ...).
- **Les recommandations des pays ayant évalué la place du vaccin mRESVIA** dans leur stratégie de vaccination contre le VRS (Etats-Unis et Royaume-Uni), estimant que ce vaccin peut être utilisé au même titre que les deux autres vaccins VRS disponibles chez l'adulte (AREXVY et ABRYSVO).
- **Le recul encore limité sur le vaccin mRESVIA**, dont le développement est toujours en cours, et en particulier :
 - Les données chez les personnes âgées de 80 ans et plus qui sont limitées, ce qui rend difficile l'évaluation de l'efficacité dans cette population. En outre, l'efficacité du vaccin sur les hospitalisations n'a pas pu être démontrée à ce jour, les résultats finaux étant attendus après 24 mois de suivi.
 - Les données très limitées sur la pertinence et la sécurité d'une dose de rappel, bien que des études soient en cours pour évaluer l'immunogénicité et la tolérance d'une dose administrée 12 ou 24 mois après la première dose.
 - Les données de co-administration avec les vaccins contre la grippe et contre la COVID-19 n'incluent pas des données d'efficacité ; et aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins contre le VRS n'a été identifiée (y compris dans les études en cours et à venir). Par ailleurs, la co-administration avec d'autres vaccins recommandés chez les sujets de 60 ans et plus n'a pas été étudiée.
 - Le manque de recul sur l'efficacité à long terme des différents vaccins VRS et sur l'impact médico-économique et épidémiologique de cette nouvelle vaccination, rendant nécessaire l'adaptation régulière de la stratégie vaccinale.

Au terme de son évaluation, la HAS considère que le vaccin mRESVIA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins VRS, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 75 ans et plus et chez

les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies chroniques respiratoires (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS. La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primovaccination.

Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin mRESVIA peut être administré concomitamment avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents. En outre, si les vaccins contre le VRS, la grippe et la Covid-19 ne sont pas administrés au même moment, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les trois vaccinations et que de façon générale, il n'est pas nécessaire de respecter un délai minimum entre un vaccin contre le VRS et tout autre vaccin du calendrier vaccinal. Elle précise toutefois, conformément à son AMM, que l'administration concomitante de mRESVIA et d'autres vaccins recommandés dans ces tranches d'âge n'a pas été étudiée.

Enfin, étant donné que les vaccins contre le VRS sont relativement récents et que le recul sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité, la HAS rappelle que la stratégie de vaccination contre le VRS sera réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances disponibles. Aussi, **la HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études 1) pour évaluer l'efficacité et l'impact en vie réelle du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations dues aux VRS, 2) pour évaluer l'efficacité du vaccin mRESVIA chez les personnes âgées de 80 ans et plus et chez les personnes immunodéprimées, et 3) pour documenter l'efficacité et la sécurité de l'administration de rappels itératifs, notamment en fonction du délai depuis la précédente injection et du type de vaccin VRS administré précédemment (i.e. données d'interchangeabilité).**

Table des tableaux et des figures

Table des annexes

Table des figures

Figure 1 : Schéma de l'étude P301	16
Figure 2 : Courbes d'incidence cumulée de cas de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes	36
Figure 3 : Efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes au fil du temps – Analyse post-hoc	37

Table des tableaux

Tableau 1 : Panorama des études P101 et P301 réalisées dans le cadre du développement du vaccin mRNA-1345	14
Tableau 2 : Répartition par groupe des participants âgés de 65 à 79 ans inclus dans l'essai P101	15
Tableau 3 : Caractéristiques des participants à l'étude P301 (population d'analyse de tolérance)	20
Tableau 4 : Evolution dans le temps des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B et des anticorps de liaison anti pré-F chez les adultes âgés de 65 à 79 ans dans l'essai P101 (PPS)	23
Tableau 5 : Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (UI/mL) dans l'étude mRNA-1345-P301 (population PPI)	26
Tableau 6 : Moyenne géométrique des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B (UI/mL) par sous-groupes dans l'étude mRNA-1345-P30, dans le groupe mRNA-1345 (population PPI)	27
Tableau 7 : Moyenne géométrique des titres en anticorps anti-protéine pré-F du VRS (AU/mL) dans l'essai mRNA-1345-P301 (population PPI)	28
Tableau 8 : Moyenne géométrique des titres en anticorps anti-protéine pré-F du VRS (AU/mL) par sous-groupes dans l'étude mRNA-1345-P301, dans le groupe mRNA-1345 (population PPI)	29
Tableau 9 : Efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS (≥ 2 symptômes et ≥ 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois après l'administration (analyses principales)	31
Tableau 10 : Résumé des symptômes présentés par les personnes lors du premier épisode de MVRI dû au VRS (avec au moins 2 et au moins 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois post administration	32
Tableau 11: Analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration (critères de jugement principaux)	34
Tableau 12 : Analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale (critères de jugement secondaires)	34

Tableau 13 : Analyses en sous-groupe de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes entre 14 jours et 12 mois post administration	35
Tableau 14 : Evènements indésirables sollicités locaux les plus fréquents (>10 %) ^a	39
Tableau 15 : Evènements indésirables sollicités systémiques les plus fréquents (>10 %) ^a	40
Tableau 16 : Evènements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin ^a	41
Tableau 17: Effets indésirables à la suite de l'administration de mRESVIA figurant dans le résumé des caractéristiques du produit ^a	43
Tableau 18 : Résumé des principales données d'efficacité d'une dose unique disponibles sur les trois vaccins VRS	48
Tableau 19 : Etudes en cours et à venir sur le vaccin mRESVIA	51

Références bibliographiques

1. Agence européenne des médicaments. mRESVIA dispersion injectable en seringue préremplie. Vaccin à ARNm contre le virus respiratoire syncytial. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2024. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_fr.pdf
2. Haute Autorité de Santé. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Recommandation vaccinale. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3529741/fr/recommandation-strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus
3. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, *et al.* Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2023;389(24):2233-44. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2307079>
4. Surie D, Self WH, Zhu Y, Yuengling KA, Johnson CA, Grijalva CG, *et al.* RSV vaccine effectiveness against hospitalization among US adults 60 years and older [letter]. *JAMA* 2024. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2024.15775>
5. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, *et al.* Efficacy of respiratory syncytial virus vaccination to prevent lower respiratory tract illness in older adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Vaccines* 2024;12(5):500. <http://dx.doi.org/10.3390/vaccines12050500>
6. U.S. Food and Drug Administration. Biologics License Application for Respiratory Syncytial Virus Vaccine. Approval letter june 14, 2024. Silver Spring: FDA; 2024. <https://www.fda.gov/media/179015/download?attachment>
7. U.S. Food and Drug Administration. MRESVIA™ (Respiratory Syncytial Virus Vaccine). Injectable suspension, for intramuscular use. Silver Spring: FDA; 2024. <https://www.fda.gov/media/179005/download>
8. Advisory Committee on Immunization Practices, Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, *et al.* Use of respiratory syncytial virus vaccines in adults aged ≥60 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73(32):696-702. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7332e1>
9. UK Health Security Agency. Chapter 27a: respiratory syncytial virus, 18 July 2024. Dans: UK Health Security Agency, ed. The green book. London: UKHSA; 2024. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/669a5e37ab418ab05559290d/Green-book-chapter-27a-RSV-18_7_24.pdf

Abréviations et acronymes

Ac	Anticorps
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARNm	ARN messenger
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CTV	Commission Technique des Vaccinations
DSMB	Data and safety monitoring board
FAS	Full analysis set
HAS	Haute Autorité de santé
IM	Intramusculaire
IRA	Insuffisance respiratoire aigüe
IVRI	Infection des voies respiratoires inférieures
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
GMFR	Ratio des moyennes géométriques
LNP	Nanoparticules lipidiques
MGC	Moyenne géométrique des concentrations
MGT	Moyennes géométriques des titres en anticorps
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency
MVRI	Maladies des voies respiratoires inférieures
NITAG	National Immunization Technical Advisory Groups
PP	Per protocol
PPI	Per protocol pour l'immunogénicité
VRS	Virus Respiratoire Syncytial
SESPEV	Service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

