

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS)
(recombinant, avec adjuvant)

AREXVY,

poudre et suspension pour suspension injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 28 août 2024

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

Synthèse de l'avis

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

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

respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque),

- **de la démonstration d'une supériorité du vaccin AREXVY** par rapport au placebo chez 24 966 sujets (étude (RSV OA=ADJ-006) en termes de réduction des MVRI associée au VRS confirmé par RT-PCR (EV à 82,6 %, IC_{96,95%} = [57,9 ; 94,1], p < 0,0001, 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin, critère de jugement principal) et en termes de réduction des MVRI sévères associées au VRS (EV à 94,1 %, IC_{95%} = [62,4 ; 99,9], critère de jugement secondaire),
- **d'un profil de tolérance acceptable** du vaccin AREXVY marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur (60,9%), fatigue (33,6%) et myalgie (28,9%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré survenu 9 jours après l'administration d'AREXVY a été évalué par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré.

Mais :

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

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, AREXVY (vaccin contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

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

Recommandations particulières

Sans objet.

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie ¹	7
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	11
3. Synthèse des données	11
3.1 Données disponibles	11
3.2 Synthèse des données d'efficacité (selon la recommandation vaccinale de la HAS)	12
3.3 Profil de tolérance	16
3.4 Modification du parcours de soins	18
3.5 Programme d'études	19
4. Discussion	19
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	20
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ¹	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	21
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	23
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	24
6. Annexes	24

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Août 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
Précisions	<p>La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ce nouveau vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.</p> <p>La HAS a émis des recommandations vaccinales contre le virus respiratoire syncytial (VRS), le 27 juin 2024¹ :</p> <p>La HAS recommande la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS, afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. La HAS considère que le vaccin AREXVY et le vaccin ABRYSSVO peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.</p> <p>La HAS rappelle que le vaccin AREXVY peut être administré de manière concomitante avec les vaccins inactivés de la grippe saisonnière (dose standard sans adjuvant, haute dose sans adjuvant, ou dose standard avec adjuvant) et le vaccin ABRYSSVO avec le vaccin de la grippe saisonnière (vaccin tétravalent, antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).</p> <p>En outre, étant donné que l'efficacité vaccinale après une dose de rappel par le vaccin AREXVY est similaire à celle obtenue après uniquement une dose sur deux saisons cumulées, et dans l'attente des données des études en cours relatives à l'efficacité d'une dose de rappel et à la durée de la protection vaccinale pour le vaccin Abryssvo, la HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primo-vaccination.</p>
Indication concernée par l'évaluation	<p>Indication de l'AMM :</p> <p>« AREXVY est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes de 60 ans et plus.</p> <p>Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »</p>
DCI (code ATC) Présentation concernée	<p>Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant) (J07BXX)</p> <p>AREXVY, poudre et suspension pour suspension injectable</p> <p>– 1 flacon en verre de 120 microgrammes de poudre - 1 flacon en verre de 0,5 ml de suspension (CIP : 34009 302 741 7 0)</p>
Listes concernées	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
Laboratoire	GLAXOSMITHKLINE

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

AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 6 juin 2023
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Posologie AREXVY est administré en une seule dose de 0,5 mL. La nécessité d'une revaccination avec une dose supplémentaire n'a pas été établie. <i>Population pédiatrique</i> La sécurité et l'efficacité d'AREXVY chez les enfants n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Pour injection intramusculaire uniquement, de préférence dans le muscle deltoïde. Pour les instructions concernant la reconstitution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6 du RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin composé de la glycoprotéine F recombinante du virus respiratoire syncytial stabilisée dans la conformation de pré-fusion (RSVPreF3) produite dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.
Mécanisme d'action	En combinant l'antigène spécifique au VRS, protéine F en forme pré-fusion, avec un système adjuvant (AS01E), AREXVY est conçu pour renforcer les réponses immunitaires cellulaires spécifiques à l'antigène et par anticorps neutralisants chez des sujets possédant déjà une immunité contre le VRS. L'adjuvant AS01E facilite le recrutement et l'activation des cellules présentatrices d'antigènes transportant les antigènes du vaccin dans le ganglion lymphatique drainant, ce qui conduit à la production de lymphocytes T CD4+ spécifiques du RSVPreF3.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : – Pour l'Europe : <ul style="list-style-type: none"> • Autriche : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus et les sujets de 18 ans et plus à haut risque ; • Belgique : recommandé chez les sujets de 60 ans avec une maladie sous-jacente ; • Irlande : recommandé chez les sujets de 65 ans et plus ; • Pologne : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus ; • Suède : recommandé chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 60 ans et plus avec une maladie sous-jacente ; • Norvège : recommandé chez les sujets de 60 ans et plus avec une maladie sous-jacente ; • Royaume-Uni : recommandé chez les sujets de 75 ans et plus. – Pour les États-Unis : une AMM a été octroyée le 3 mai 2023 dans l'indication suivante : « AREXVY is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV) in: <ul style="list-style-type: none"> • individuals 60 years of age and older;

	<p>Une extension d'AMM a été octroyée le 7 juin 2024 dans la population suivante :</p> <ul style="list-style-type: none"> • individuals 50 through 59 years of age who are at increased risk for LRTD caused by RSV. »
<p>Evaluation par la Commission</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen : 3 juillet 2024. • Date d'adoption : 10 juillet 2024. • Date d'audition du laboratoire : 28 août 2024. – Contributions de parties prenantes : Association Santé Respiratoire France, Association Asthme & Allergies (contributions écrites) – Expertise externe : Non

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie¹

Description de la maladie

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

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

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

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

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

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

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

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

En Europe, dans un document commun décrivant les considérations opérationnelles pour la surveillance des virus respiratoires, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont donné une définition

de cas d'IRA (et de syndrome grippal) et d'IRA sévère à utiliser pour les systèmes de surveillance sentinelle. Ainsi, la définition d'un cas d'IRA est fondée sur 3 critères (cliniques, de laboratoire et épidémiologiques) :

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

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

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

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

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

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

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

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

Épidémiologie

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

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

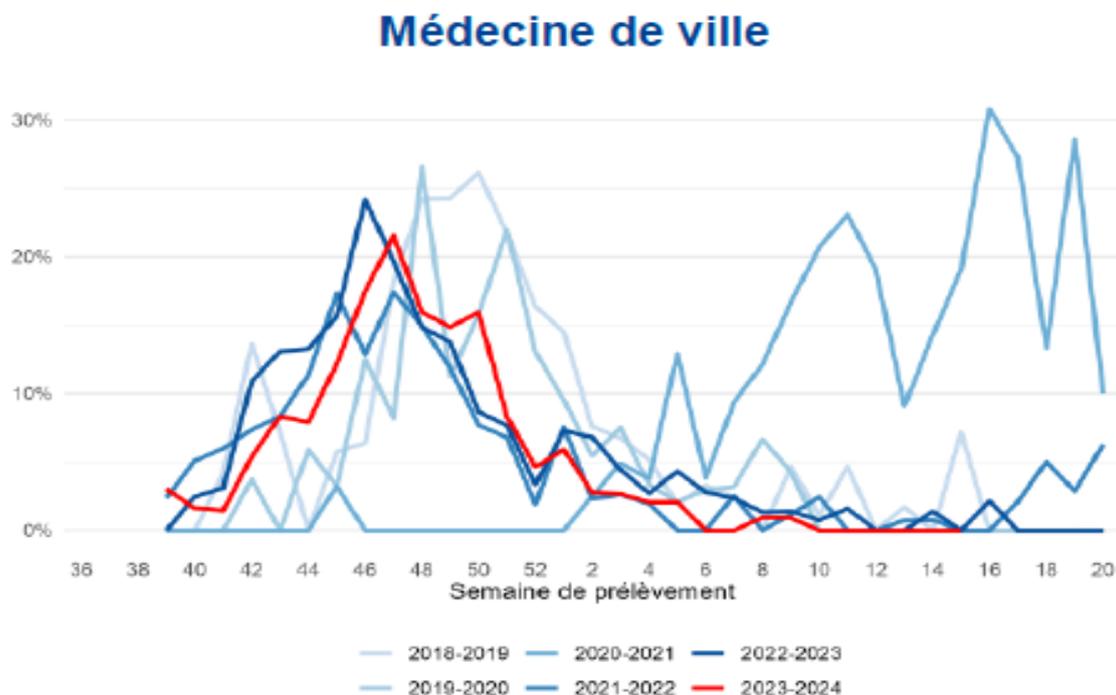
- 448, IC_{95%} = [416 ; 480] cas pour 100 000 habitants, soit une incidence annuelle des cas, de 297 461, IC_{95%} = [276 403 ; 318 519].

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

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

Erreur ! Source du renvoi introuvable. Le taux de positivité pour la saison 2023-2024 :

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



Source : réseau Sentinelles, DUMG Rouen, CNR

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

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

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

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

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

2.2 Prise en charge actuelle

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

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

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

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

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

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

→ Traitements médicamenteux

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

ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) dispose d'une AMM dans l'indication « immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS » depuis le 23/08/2023 mais n'a pas été évalué par la CT à la date du présent avis.

→ Traitements non-médicamenteux

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

2.3 Couverture du besoin médical

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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

Il s'agit de :

- Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-006), contrôlée contre placebo, randomisée, en simple aveugle (évaluateur), multicentrique (17 pays, aucun centre en France), d'une durée de 3 saisons (hémisphère nord), réalisée chez 24 966 adultes âgés de 60 ans et plus, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et l'immunogénicité d'une dose unique du vaccin AREXVY ;
- Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-004) d'immunogénicité réalisée chez 1 720 sujets adultes âgés de 60 ans et plus ;
- Plusieurs études de co-administration :
 - Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-007) réalisée chez 976 adultes âgés de 60 ans et plus, dont l'objectif principal était d'évaluer l'immunogénicité, la réactogénicité, et la tolérance d'AREXVY (RSVPreF3) co-administré avec le vaccin anti grippal (fLUQIV7) ;
 - Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-008), randomisée, en ouvert, en groupes parallèles au cours de la saison grippale 2022, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité d'AREXVY (RSVPreF3) co-administré avec le vaccin grippe quadrivalent haute dose FLU-HD par rapport aux vaccins administrés séparément en termes de titres en anticorps neutralisants anti-VRS-A et des titres d'anticorps d'inhibition de l'hémagglutination (HI), chez 1 029 sujets de 65 ans et plus, un mois après la vaccination ;
 - Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-017), randomisée, en ouvert, en groupes parallèles, réalisée au cours de la saison grippale 2022, dont l'objectif principal était de démontrer la

non-infériorité d'AREXVY (RSVPreF3) co-administré avec le vaccin grippe quadrivalent adjuvanté FLU aQIV par rapport aux vaccins administrés séparément en termes de titres en anticorps neutralisants anti VRS-A et des titres d'anticorps d'inhibition de l'hémagglutination (HI), chez 1 045 sujets de 65 ans et plus.

Le laboratoire a également fourni deux études qui ne seront pas détaillées dans le présent avis car ne permettant pas d'évaluer l'efficacité ou l'immunogénicité du vaccin AREXVY de manière robuste :

- Une étude de phase I/II (RSV OA=ADJ-002), de tolérance et d'immunogénicité, avec différentes doses de vaccin et différents adjuvants, réalisée chez 1 053 sujets âgés de 18 à 40 ans puis chez les 60 à 80 ans ;
- Une étude de phase III (RSV OA=ADJ-009) dont l'objectif était d'évaluer l'homogénéité entre trois lots de vaccin.

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

Données d'immunogénicité

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

Les données d'immunogénicité du vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) disponibles à ce jour chez les sujets âgés de 60 ans et plus sont issues de l'étude de phase I/II (RSV OA=ADJ-002 et des études de phase III (RSV OA=ADJ 004 et RSV OA=ADJ 006).

L'analyse de ces données indiquent qu'une primovaccination, réalisée avec deux doses à deux mois d'intervalle ou avec une seule dose, a induit des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPreF3 plus élevé que dans le groupe placebo un mois après la vaccination. Ces taux, mesurés à 12 mois et à 18 mois après la vaccination, ont diminué régulièrement dans le temps, tout en restant supérieurs à ceux mesurés avant la vaccination.

Une dose de rappel, réalisée 12 mois après une primovaccination avec une seule dose, a entraîné une nouvelle augmentation des taux des anticorps anti-VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPreF3 mesurés un mois plus tard. Néanmoins, ces taux mesurés un mois après la dose de rappel ont été à des niveaux inférieurs à ceux obtenus un mois après la première dose.

La réponse immunitaire appréciée sur la fréquence de CD4+ exprimant au moins deux cytokines après stimulation a augmenté après la primovaccination. Une diminution a été observée un an après la primovaccination, la réponse restant supérieure à la valeur initiale. Aucune variation n'a été observée sur la fréquence de cellules T CD8+ polypositives.

Données d'efficacité vaccinale

L'efficacité vaccinale (EV) du vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) repose sur la réduction de l'incidence des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmée par RT-PCR (critère de jugement principal).

Tableau 1. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Arexvy dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – Critère de jugement principal

	Analyse principale – Analyse fin de saison 1 Hémisphère nord (VE analysis 1)	Analyse de fin de saison 1- Hémisphère sud (VE analysis 2)	Analyse saison 1 + 2 (VE3 dose unique)	Analyse dose de rappel (VE3 rappel à un an)
Population randomisée (N)	24 960	24 967	24 967	24 967
Critère d'évaluation : MVRI associées au VRS				
Nombre d'infections rapportées, % (n)	0,2 (47)	0,2 (57)	0,7 (169)	0,7 (169)
AREXVY	0,03 (7)	0,04 (10)	0,12 (30)	0,12 (30)
Placebo	0,14 (40)	0,19 (47)	0,56 (139)	0,56 (139)
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%])	83% [58 ;94]	79% [58 ;91]	67% [48 ;80]	67% [48 ;80]

Tableau 2. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Arexvy en sous-groupes dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – Critère de jugement principal

	Arexvy (N= 12 466) n (%)	Placebo (N=12 494) n (%)	Efficacité vaccinale Fin de saison 1 dans l'hémisphère nord
Prévention des MVRI associées au VRS confirmées par RT-PCR	7 (0,06)	40 (0,32)	82,58 [57,89; 94,08] p<0,0001
Type de VRS			
VRS-A	2 (0,02)	13 (0,10)	84,62 [32,08; 98,32] p=0,0074
VRS-B	5 (0,04)	26 (0,21)	80,88 [49,40; 94,27] p=0,0002
Age			
60-69 ans	4 (0,03)	21 (0,17)	80,96 [43,56; 95,25] P=0,0009
70-79 ans	1 (0,01)	16 (0,13)	93,81 [60,15; 99,85] P=0,0003
≥80 ans	2 (0,02)	3 (0,02)	NS en raison du faible nombre de sujets inclus et du faible nombre de cas de MVRI associées au VRS
Comorbidités			
Risque faible/moyen (score Charlson ≤ 3)	4 (0,03)	23 (0,18)	82,39 [48,45; 95,57] P=0,0004
Risque élevé (score Charlson >3)	3 (0,02)	17 (0,14)	82,88 [40,79; 96,79] P=0,0021
≥ 1 comorbidité d'intérêt* préexistante	1 (0,03)	18 (0,14)	94,61 [65,88; 99,87] P<0,0001
Aucune comorbidités préexistante	6 (0,05)	22 (0,18)	72,46 [29,97; 90,87] P= 0.0040
Fragilité			
Fragile	1 (0,01)	1 (0,01)	NS

Pré fragile	1 (0,01)	14 (0,11)	92,92 [53,44; 99,83] P=0,0009
Non fragile	5 (0,04)	25 (0,20)	79,95 [46,66; 94,00] P=0,0003
Prévention des infections respiratoires aiguës associées au VRS	27 (0,22)	95 (0,76)	71,71 [56,23; 82,27] P<0,0001
Prévention des MVRI sévères associées au VRS	1 (0,01)	17 (0,13)	94,1% [62,4 ; 99,9] p<0,0001

Tableau 3. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Arexvy dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – Critère de jugements secondaires et exploratoires

	Analyse principale – Analyse fin de saison 1 Hémisphère nord (VE analysis 1)	Analyse de fin de saison 1- Hémisphère sud (VE analysis 2)	Analyse saison 1 + 2 (VE3 dose unique)	Analyse dose de rappel (VE3 rappel à un an)
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des IRA associées au VRS				
	72% [56 ;82]	64% [48 ;76]	53% [40 ;63]	60% [49 ;70]
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des MVRI sévères associées au VRS				
	94% [62 ;100]	95% [67 ;100]	79% [53 ;92]	79% [53 ;92]
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des hospitalisations				
	Non évalué			
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des complications respiratoires				
	89% [20 ;100]	Données non transmises	67% [28 ;87]	63% [20 ; 85]

Tableau 4. Efficacité vaccinale d'Arexvy sur la prévention des MVRI associées au VRS confirmées par RT-PCR, après l'administration d'une dose unique de vaccin dans l'étude RSV OA=ADJ-006 jusqu'à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord.

	Arexvy (dose unique) N=12469			Placebo N=12498			Efficacité vaccinale
	n	Temps (années)	n/T (/1000)	n	Temps (années)	n/T (/1000)	% [IC95%]
MVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR)	30	14662,6	2,0	139	17269,0	8,0	67,18 [48,19; 80,04] p<0,0001

Les définitions de MVRI associées au VRS (incluant également les MVRI sévères) et d'infections respiratoires aiguës à VRS (IRA-VRS) utilisées dans l'étude clinique RSV OA=ADJ-006 sont différentes des définitions de cas d'infection à VRS et d'IRA établies par l'ECDC et l'OMS sur lesquelles sont basées les systèmes actuels de surveillance en place pour les infections à VRS. De plus, malgré le recrutement de plus de 20 000 sujets, les estimations d'efficacité clinique ont été effectuées sur un nombre relativement faible d'évènements identifiés (variant de 47 à 169 MVRI associées au VRS). Du fait de ces effectifs réduits, les estimations de l'efficacité vaccinale sont peu précises avec des intervalles de confiance larges.

La réduction des MVRI associée au VRS confirmé par RT-PCR a été de 82,6 %, IC_{96,95%} = [57,9 ; 94,1], p< 0,0001, au moins 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin (critère de jugement principal). Au cours des différentes analyses effectuées (principale, VE2 et VE3 dose unique), l'EV a

varié de 82,6 %, IC_{96,95%} = [57,9 ; 94,1] à 67,2 %, IC_{97,5%} = [48,2 ; 80,0]. Aucune différence significative n'a été identifiée entre ces estimations effectuées à différentes périodes de l'étude. L'EV après une dose de rappel a été estimée à 67,1 %, IC_{97,5%} = [48,1 ; 80,0], $p < 0,001$ et n'a pas différé de celle après une dose unique de vaccin. Le même nombre de MVRI associées au VRS en saison 2 (n=20) a été notifié, que les sujets aient reçu ou non une dose supplémentaire de vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) en saison 2.

L'EV par sérotype chez le VRS A et le VRS B (critère de jugement secondaire) a été respectivement de 84,6 %, IC_{95%} = [32,1 ; 98,3], $p = 0,0074$ et de 80,9 %, IC_{95%} = [49,4 ; 94,3], $p = 0,0002$. A noter que l'EV de rappel en prévention des MVRI dues au sérotype VRS-A semble être plus faible : 55,9 %, IC_{97,5%} = [16,8 ; 78,2]. L'EV par classe d'âge (60-69 ans, 70-79 ans et > 80 ans) 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin, n'a pas été évaluée chez les sujets les plus âgés (> 80 ans). Dans les deux autres classes d'âge, les estimations variaient de 65,4 % à 74,9 %. L'EV chez les sujets ayant une comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, maladie chronique respiratoire ou cardiaque, diabète type 1 ou type 2, insuffisance cardiaque chronique, maladie avancée rénale ou hépatique), sans limite d'âge, a été comparable à celles observée sur l'ensemble de la population d'étude. L'EV en prévention des MVRI associées au VRS a été comparable à celle de l'EV en prévention des IRA-VRS. L'EV portant sur les MVRI sévères associées au VRS mais n'entraînant pas d'hospitalisation (critère de jugement secondaire) a été de 94,1 %, IC_{95%} = [62,4 ; 99,9]. Il n'a pas été possible de conclure sur l'EV fondée sur la définition 2 (soins de support).

L'EV du vaccin AREXVY en prévention des hospitalisations (critère exploratoire) n'a pas pu être estimée en raison du faible nombre d'événements. Enfin, l'EV en prévention des complications respiratoires au cours des analyses principales, analyses complémentaires (saison 1+2) et dans l'analyse d'une dose de rappel a été respectivement de : 89% (IC95% [20 ;100]), 67% (IC95% [28 ;87]) et 63% (IC95% [20 ;85]). A noter cependant que les bornes inférieures des intervalles de confiance se situaient entre 20 et 28 %, inférieures à celles des autres critères de jugement.

L'EV chez les sujets de 65 ans et plus, a été comparable à celle effectuée sur l'ensemble de la population de l'étude.

Au total, l'étude RSV OA =ADJ-006 ne répond pas aux questions d'intérêt suivantes validées au moment du cadrage de la recommandation vaccinale à savoir : évaluation de l'efficacité de ce vaccin contre le fardeau hospitalier porté par les infections VRS, contre les décès imputables à une pneumonie à VRS et contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS chez l'adulte de plus de 60 ans. De plus, les populations présentant certaines comorbidités et susceptibles de développer des formes sévères de la maladie ont été exclues (exclusions des personnes immunodéprimées ou maladie chronique sévère) ou peu représentées dans l'étude RSV OA=ADJ-006 (20% présentaient au moins une comorbidité cardiorespiratoire préexistante et 1,5% étaient classés dans la catégorie « fragile »). L'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les participants âgés de 60-64 ans et présentant des comorbidités n'a pas été effectuée.

En conclusion, l'efficacité vaccinale dans les populations et questions d'intérêt de la recommandation HAS, pour le vaccin Arexvy, est difficilement évaluable. Les seules évaluations disponibles à ce jour pour le vaccin Arexvy portent sur les MVRI associées au VRS non sévères et ne nécessitant pas d'hospitalisations comportant les limites énoncées dans ce paragraphe.

Données de co-administration

Les données issues des études évaluant l'injection concomitante d'AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) et d'un vaccin quadrivalent contre la grippe (RSV

OA=ADJ-008), d'un vaccin tétravalent à haute dose (RSV OA=ADJ-008), ou d'un vaccin quadrivalent adjuvanté (RSV OA=ADJ-017) n'ont pas modifié les réponses anticorps anti VRS ni celles des anticorps contre la grippe (critères de non-infériorité atteints). Il n'y a, actuellement, aucune donnée disponible d'administration avec d'autres vaccins, notamment contre la COVID-19.

Données d'acceptabilité

En France, un rapport d'enquête portant sur l'acceptabilité du vaccin contre les infections à VRS chez l'adulte a été identifié. L'enquête ICOVAC vague 2⁶ s'est déroulée entre le 24 novembre et 21 décembre 2023 incluant un échantillon de 2 169 sujets, représentatif de la population adulte résidant en France métropolitaine selon l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, la taille de l'agglomération et la région de résidence (méthode des quotas). Cette enquête a évalué les connaissances de la population interrogée sur le VRS et son degré d'acceptation envers la vaccination. En décembre 2023, 22 % des français n'avaient « pas du tout » entendu parler du VRS, 18 % « pas vraiment », 40 % « vaguement » et 20 % « tout à fait ». Les trois quarts ne savaient pas que ce virus causait des infections respiratoires chez l'adulte, un sur cinq le savait vaguement, et moins d'un sur dix disait « tout à fait » le savoir. Parmi les sujets enquêtés, 61 % se sont déclarés favorables à la vaccination VRS adulte protégeant les personnes âgées et les personnes avec un système immunitaire faible, 17 % sont restés indécis et 22 % ont été défavorables. Les femmes se sont déclarées favorables à 54 %, contre 69 % pour les hommes. A noter que les plus âgés ne se sont pas déclarés plus fréquemment favorables à cette vaccination. Parmi les enquêtés qui avaient indiqué savoir « tout à fait » que le VRS peut causer des infections respiratoires chez l'adulte, 70 % ont été favorables, contre 56 % de ceux ayant répondu « pas du tout ». Les plus favorables à la vaccination VRS des adultes ont eu une opinion favorable de la vaccination en général, ont été plus fréquemment au courant des infections à VRS chez l'adulte, et ont eu une plus grande confiance envers la science et l'industrie pharmaceutique. Les auteurs de ce rapport ont conclu que la vaccination contre le VRS recueillait une majorité d'opinions favorables en France mais que peu de français ont conscience du fardeau de ces infections à VRS, ce qui semble avoir un impact sur les opinions sur cette vaccination.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans l'étude RSV OA=ADJ-006 dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

Au total, plus de 17 000 sujets de 60 ans et plus ont reçu au moins une dose du vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)), avec un recul médian de plus de 17 mois post première dose. Plus de 4 000 sujets de 60 ans et plus ont reçu deux doses de vaccins à 12 mois d'intervalle.

Les données de tolérance ont montré un bon profil de tolérance avec des réactions locales et les événements systémiques survenus après l'administration du vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) d'intensité légère à modérée.

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

L'incidence des EI sollicités a été plus élevée dans le groupe AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) par rapport au groupe placebo. Les EI sollicités les plus fréquents ont été la douleur au site d'administration. La majorité des EI sollicités ont été d'intensité légère à modérée et généralement de courte durée (71,9 % versus 27,9 % dans l'étude RSV OA=ADJ-006 comptant l'effectif le plus important de sujets inclus).

L'incidence des EI survenant dans le mois suivant la vaccination a été de 33 % dans le groupe AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) contre 17,8 % dans le groupe placebo (étude RSV OA=ADJ-006). La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée ; l'incidence des EI graves (EIG) a été comparable entre les deux groupes : 4,2 % versus 4,0 % (étude RSV OA=ADJ-006).

Les EI considérés comme liés à la vaccination ont été rapportés chez 24,9 % des sujets du groupe AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) versus 5,8 % des sujets du groupe placebo.

L'incidence des EIG survenant jusqu'à 6 mois après la vaccination a été comparable entre les groupes : 4,2 % versus 4,0 % (étude RSV OA=ADJ-006). Les maladies à médiation immunitaire potentielle considérées comme liées à l'intervention ont été comparables entre les groupes de l'étude OA=ADJ-006.

L'incidence et l'intensité des EI observés après l'administration d'une deuxième dose ont été comparables ou inférieurs à ceux observés après l'administration de la première dose. L'incidence des EI non sollicités dans les 30 jours suivant la vaccination (tout EI de grade 3), après l'administration d'une deuxième dose, a été plus élevée dans le groupe rappel annuel par rapport aux groupes dose unique et placebo. Les incidences des EIG et des *potential Immune-Mediated Disease* (pIMD) ont été comparables entre les groupes vaccin (dose unique ou rappel annuel) ou placebo, après chaque dose.

Dans l'étude RSV OA ASJ=006, à l'issue de la première vaccination, et à la date de clôture de la base de données (30 avril 2022) respectivement 49 décès étaient survenus dans le groupe Arexvy et 58 décès dans le groupe placebo. Parmi les décès survenus dans le cadre des études cliniques, cinq ont été considérés comme possiblement liés aux traitements à l'étude par les investigateurs : quatre décès possiblement liés au vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) : un cas d'embolie pulmonaire, un cas d'insuffisance cardio-pulmonaire, deux cas de causes inconnues, et un décès possiblement lié au vaccin Flu QIV coadministré (étude RSV OA=ADJ-007).

L'analyse des données issues des trois études évaluant la co-administration du vaccin AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) et du vaccin contre la grippe saisonnière n'ont pas mis en évidence de différence cliniquement significative entre le groupe Co-Ad et le groupe contrôle (administration séparée des deux vaccins) en termes d'EI sollicités au site d'administration et systémiques et d'EI non sollicités, y compris les EIG et les maladies à médiation immunitaire potentielles.

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR d'AREXVY (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) version 1.0 datant du 3 mai 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucun

Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté ci-dessous est basé sur une étude clinique de phase III contrôlée par placebo (menée en Europe, en Amérique du Nord, en Asie et dans l'hémisphère Sud) chez des adultes âgés de ≥ 60 ans, au cours de laquelle plus de 12 000 adultes ont reçu une dose d'AREXVY et plus de 12 000 ont reçu un placebo.

Chez les participants à l'étude âgés de 60 ans et plus, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une douleur au site d'injection (61 %), une fatigue (34 %), une myalgie (29 %), une céphalée (28 %) et une arthralgie (18 %). Ces effets indésirables étaient généralement d'intensité légère ou modérée et disparaissaient quelques jours après la vaccination.

La plupart des autres effets indésirables ont été peu fréquents et rapportés de manière similaire entre les groupes de l'étude.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont repris ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence.

- Très fréquent ($\geq 1/10$)
- Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)
- Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)
- Très rare ($< 1/10\ 000$) »

Tableau 5. Effets indésirables

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent	lymphadénopathie
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	réactions d'hypersensibilité (telles que rash)
Affections du système nerveux	Très fréquent	céphalée
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	nausées, douleur abdominale, vomissements
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	myalgie, arthralgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	douleur au site d'injection, fatigue
	Fréquent	érythème au site d'injection, gonflement au site d'injection, fièvre, frissons
	Peu fréquent	prurit au site d'injection douleur, malaise

3.4 Modification du parcours de soins

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

3.5 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Adulte

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
RSV OA=ADJ-004 (212496)	Étude de phase III, randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant la réponse immunitaire humorale jusqu'à 12 mois après une dose de vaccin RSVPreF3 OA chez les adultes âgés de 60 ans et plus.	Saison 2 : Q4 2023 Saison 3 : Q4 2024
RSV OA=ADJ-006 (212494)	Étude de phase III, contrôlée vs placebo, randomisée, en aveugle, multicentrique évaluant le maintien de l'efficacité d'une dose pour plusieurs saisons et de l'efficacité d'un rappel annuel avec RSVPreF3 OA chez les adultes âgés de 60 ans et plus.	Saison 3 : Q4 2024
RSV OA=ADJ-019 (219276)	Étude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert, multicentrique évaluant l'immunogénicité, la réactogénicité et la tolérance du vaccin RSVPreF3 OA coadministré avec le vaccin du pneumocoque (PCV20) chez les adultes âgés de 60 ans et plus	2025
RSV OA=ADJ-023 (219900)	Étude de phase IIb, contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant l'immunogénicité, la réactogénicité et la tolérance du vaccin RSVPreF3 OA chez les sujets de 50 ans transplantés rénaux ou pulmonaires.	2025
RSV OA=ADJ-018 (219238)	Étude de phase III, contrôlée vs placebo, randomisée, observateur en aveugle, évaluant la non-infériorité de la réponse immunitaire et la tolérance du vaccin RSVPreF3 OA chez les sujets de 50 à 59 ans versus les sujets de plus de 60 ans.	2024
RSV-OA=ADJ-020	Étude de phase III, contrôlée, randomisée, en ouvert, évaluant la réponse immunitaire, la tolérance, et la réactogénicité du vaccin RSVPreF3 lorsqu'il est co-administré avec le vaccin contre le zona SHINGRIX chez les adultes de 50 ans et plus.	2024

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) ;
- **des données d'efficacité du vaccin AREXVY** versus placebo chez 24 966 sujets montrant :
 - une réduction des MVRI associée au VRS confirmé par RT-PCR (0,03 % dans le groupe AREXVY vs 0,14 % dans le groupe placebo soit une EV à 82,6 %, IC_{96,95%} = [57,9 ; 94,1], p < 0,0001, 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin, critère de jugement principal),
 - une réduction des MVRI sévères associées au VRS (EV à 94,1 %, IC_{95%} = [62,4 ; 99,9], critère de jugement secondaire),
 - une absence d'estimation de l'efficacité vaccinale du vaccin AREXVY sur les hospitalisations en raison d'un nombre trop faible d'évènement,

- une EV après une dose de rappel estimée à 67,1 %, IC97,5% = [48,1 ; 80,0], $p < 0,001$ et n'ayant pas différé de celle après une dose unique de vaccin,
 - une EV par classe d'âge (60-69 ans, 70-79 ans) 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin, variant de 80,96 % à 93,81 % après une saison. L'EV n'a pas été évaluée chez les sujets les plus âgés (> 80 ans). L'EV chez les sujets ayant une comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, maladie chronique respiratoire ou cardiaque, diabète type 1 ou type 2, insuffisance cardiaque chronique, maladie avancée rénale ou hépatique), sans limite d'âge, a été comparable à celles observée sur l'ensemble de la population d'étude.
- **des données d'immunogénicité du vaccin AREXVY** disponibles à ce jour chez les personnes de 60 ans et plus montrant :
- une élévation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 plus élevé que dans le groupe placebo un mois après une primovaccination à deux doses à deux mois d'intervalle ou à une seule dose,
 - une diminution régulière dans le temps, des taux mesurés à 12 mois et à 18 mois après la vaccination, tout en restant supérieurs à ceux mesurés avant la vaccination,
 - une nouvelle augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 un mois après une dose de rappel, réalisée 12 mois après une primovaccination. Néanmoins, ces taux sont à des niveaux inférieurs à ceux obtenus un mois après la première dose.
- **des données de tolérance** du vaccin AREXVY évaluées chez plus de 17 000 sujets de 60 ans et plus montrant un profil de tolérance acceptable marquée par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur (60,9%), fatigue (33,6%) et myalgie (28,9%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré 9 jours après l'administration d'AREXVY a été évalué par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré.

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

Cependant, l'impact sur la réduction des hospitalisations, du transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est à ce jour pas démontré dans les études cliniques. En conséquence, AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique¹

La HAS recommande la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS, afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. La HAS considère que le vaccin AREXVY et le vaccin ABRYSSVO peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez les sujets âgés de 65 ans

et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

La HAS rappelle que le vaccin AREXVY peut être administré de manière concomitante avec les vaccins inactivés de la grippe saisonnière (dose standard sans adjuvant, haute dose sans adjuvant, ou dose standard avec adjuvant) et le vaccin ABRYSV0 avec le vaccin de la grippe saisonnière (vaccin tétravalent, antigène de surface, inactivé, avec adjuvant).

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

→ **Dans le périmètre du remboursement :**

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

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est le vaccin ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)). Ce vaccin a fait l'objet d'un développement concomitant au vaccin AREXVY et n'est pas commercialisé, ni pris en charge en France à date du présent avis.

5.3 Service Médical Rendu

- Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est modéré.
- Il existe une alternative thérapeutique : ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

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

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

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

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

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque),
- **de la démonstration d'une supériorité du vaccin AREXVY** par rapport au placebo chez 24 966 sujets (étude (RSV OA=ADJ-006) en termes de réduction des MVRI associée au VRS confirmé par RT-PCR (EV à 82,6 %, IC_{96,95%} = [57,9 ; 94,1], p< 0,0001, 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin, critère de jugement principal) et en termes de réduction des MVRI sévères associées au VRS (EV à 94,1 %, IC_{95%} = [62,4 ; 99,9], critère de jugement secondaire),
- **d'un profil de tolérance acceptable** du vaccin AREXVY marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur (60,9%), fatigue (33,6%) et myalgie (28,9%). Un cas de syndrome de Guillain-Barré survenu 9 jours après l'administration d'AREXVY a été évalué par l'investigateur comme étant potentiellement liés au vaccin administré.

Mais :

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

la Commission considère qu'en l'état actuel des données, AREXVY (vaccin contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (recombinant, avec adjuvant)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

5.5 Population cible

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

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

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

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

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

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

5.6 Demande de données

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

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

6. Annexes



recommandation_st
rategie_vaccinale_de