



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

**RECOMMANDER**  
DES STRATÉGIES DE SANTÉ PUBLIQUE

---

**RECOMMANDATION**

# Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus

Document n'ayant pas fait l'objet d'une relecture orthographique et typographique

**Validé par le Collège le 27 juin 2024**

---

# Descriptif de la publication

<b>Titre</b>	<b>Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus</b>
<b>Méthode de travail</b>	RECOVAC
<b>Objectif(s)</b>	Évaluer la pertinence d'une stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus.
<b>Cibles concernées</b>	Décideurs publics
<b>Demandeur</b>	Direction générale de la Santé
<b>Promoteur(s)</b>	Haute Autorité de santé (HAS)
<b>Pilotage du projet</b>	Laurène PECKEU-ABBOUD (cheffe de projet), Roland ANDRIANASOLO (Chef de projet), Nassim BRAHMI (adjoint à la cheffe de service) Andrea LASSERRE (cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins)
<b>Recherche documentaire</b>	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, cheffe du service Service Documentation et Veille.
<b>Auteurs</b>	Laurène PECKEU-ABBOUD (cheffe de projet), Roland ANDRIANASOLO (Chef de projet), Ahcène ZEHNATI (Chef de projet), Elisabeth ROUVEIX et Maryline ROBERT, chargées de mission, Aurore MICHELET (Interne en Médecine), Nassim BRAHMI (adjoint à la cheffe de service) et Andrea LASSERRE (cheffe du service évaluation des interventions en santé publique et d'évaluation des vaccins)
<b>Validation</b>	Version du 27 juin 2024
<b>Actualisation</b>	
<b>Autres formats</b>	

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication 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 – juin 2024 – ISBN : 978-2-11-172644-4

# Sommaire

---

## Synthèse 7

<b>1. Introduction</b>	<b>15</b>
<b>2. Méthode</b>	<b>16</b>
2.1. Questions d'évaluation	16
<b>3. Contexte</b>	<b>19</b>
3.1. Le virus respiratoire syncitial	19
3.2. Les infections respiratoires aiguës à VRS	19
3.3. Epidémiologie du VRS	21
3.3.1. Systèmes de surveillance	21
3.3.1.1. En Europe (surveillance ECDC)	21
3.3.1.2. En France	22
3.3.2. Fardeau du VRS chez les adultes	26
3.3.2.1. Incidence des IRA	26
3.3.2.1.1. Système de surveillance européenne (ECDC)	26
3.3.2.1.2. Système de surveillance en France	28
3.3.2.1.3. Données issues de la littérature	30
3.3.2.2. Hospitalisations, admission en réanimation et soins critiques	31
3.3.2.2.1. Système de surveillance européenne (ECDC)	31
3.3.2.2.2. Système de surveillance en France	33
3.3.2.3. Etude Santé publique France – Données PMSI-MCO 2015-2023	35
3.3.2.3.1. Données issues de la littérature	38
3.3.2.3.2. Décès	40
3.4. Traitement et prévention	42
3.5. Etat des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS chez l'adulte à l'étranger	43
3.6. Informations générales sur les vaccins	47
3.6.1. Caractéristiques des vaccins	47
3.6.1.1. Classification	47
3.6.1.1.1. Arexvy	47
3.6.1.1.2. Abrysvo	47
3.6.1.2. Présentation et technique d'administration	47
3.6.1.2.1. Arexvy	47

3.6.1.2.2. Abrysvo	47
3.6.1.3. Conservation	47
3.6.1.3.1. Arexvy	47
3.6.1.3.2. Abrysvo)	47
3.6.2. Autorisation de mise sur le marché	48
3.6.2.1. Indication	48
3.6.2.1.1. Arexvy	48
3.6.2.1.2. Abrysvo	48
3.6.2.2. Posologie et schéma vaccinal	48
3.6.2.2.1. Arexvy	48
3.6.2.2.2. Abrysvo	48
3.6.2.3. Contre-indications	48
3.6.2.3.1. Arexvy	48
3.6.2.3.2. Abrysvo	48
3.6.2.4. Co-administration	48
3.6.2.4.1. Arexvy	48
3.6.2.4.2. Abrysvo	48
3.6.2.5. Vaccins en cours de développement	49
<b>4. Résultats</b>	<b>50</b>
4.1. Efficacité vaccinale ( <i>vaccine efficacy</i> )	50
4.1.1. Panorama des données d'efficacité vaccinale	50
4.1.2. Vaccin Arexvy (RSVPreF3 OA) – GlaxoSmithKline (GSK)	53
4.1.2.1. Présentation de l'étude	53
4.1.2.2. Analyses	56
4.1.2.3. Population d'étude	57
4.1.2.4. Résultats de l'étude	57
4.1.3. Vaccin Abrysvo (RSVpref) – Pfizer	74
4.1.3.1. Présentation de l'étude	74
4.1.3.2. Analyses	76
4.1.3.3. Population de l'étude	77
4.1.3.4. Résultats de l'étude	80
4.2. Immunogénicité	93
4.2.1. Panorama des données d'immunogénicité	93
4.2.2. Données concernant le vaccin Arexvy – GSK	95

4.2.2.1.	Résultats des Mesure du titre d'anticorps neutralisant contre le VRS-A et le VRS-B	96
4.2.2.2.	Résultats des Mesures du taux d'IgG spécifiques anti RSVPreF3 et des anticorps spécifiques anti RSVPreF3-épitope par méthode Elisa	100
4.2.2.3.	Résultats concernant l'immunité cellulaire	101
4.2.2.4.	Immunogénicité de Arexvy lors d'administration concomitante d'autres vaccins	102
4.2.3.	Données concernant le vaccin Abrysvo - Pfizer	104
4.2.3.1.	Données issues des études cliniques	105
4.2.3.2.	Immunogénicité d'Abrysvo lors d'administration concomitante d'autres vaccins	107
<b>4.3.</b>	<b>Sécurité et tolérance</b>	<b>108</b>
4.3.1.	Panorama des données de tolérance	108
4.3.2.	109	
4.3.3.	Sécurité et tolérance-GSK	109
4.3.3.1.	Évènements indésirables sollicités	110
4.3.3.2.	Évènements indésirables non sollicités	112
4.3.3.3.	Évènements indésirables graves	114
4.3.3.4.	Évènements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	115
4.3.3.5.	Maladie à médiation immunitaire potentielle ( <i>oMD Potential immune-Mediated Disease</i> )	115
4.3.3.6.	Hypersensibilité	116
4.3.3.7.	Décès	116
4.3.3.8.	Vaccinations concomitantes	116
4.3.4.	Sécurité et tolérance– Pfizer	118
4.3.4.1.	Évènements indésirables sollicités	118
4.3.4.2.	Évènements indésirables Évènements indésirables non sollicités	120
4.3.4.3.	Evènements indésirables considérés comme liés au vaccin	123
4.3.4.4.	Evènements indésirables immédiats	124
4.3.4.5.	Evènements indésirables graves, sévères ou ayant engagé le pronostic vital	124
4.3.4.6.	Évènements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude	126
4.3.4.7.	Décès	126
4.3.5.	Données de pharmacovigilance	128

4.3.5.1. Effets indésirables répertoriés dans les résumés des caractéristiques du produit	128
4.4. Acceptabilité de la vaccination	130
4.5. Couverture vaccinale des vaccins contre des virus respiratoires	133
4.5.1. Couverture vaccinale contre la grippe	133
4.5.2. Couverture vaccinale contre la Covid-19	134
4.6. Évaluations économiques	134
4.6.1. Estimation du fardeau économique du VRS adultes dans le contexte des pays à haut revenu	135
4.6.2. Les études relatives à l'évaluation des coûts des infections à VRS adultes en France	137
4.6.3. Les évaluations médico-économiques comparant la vaccination avec l'absence d'intervention	142
4.6.3.1. Etude de l'ACMTS (2024) (66)	145
4.6.3.2. L'étude de Shoukat <i>et al.</i> 2024 (71)	149
4.7. Données manquantes	155
<b>5. Recommandations</b>	<b>156</b>
<b>Table des annexes</b>	<b>163</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>178</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>182</b>

# Synthèse

Le virus respiratoire syncytial humain (VRS) est responsable chez l'adulte 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. Les virus respiratoires (grippe, Covid-19, VRS) ne bénéficient pas d'un système de surveillance exhaustif.

Concernant le VRS, malgré l'augmentation de la détection du virus en France, le fardeau sur le système de soins, notamment les hospitalisations, reste partiellement connu. Néanmoins, la triple épidémie liée à la circulation de plusieurs virus respiratoires (Covid-19, VRS et grippe) pendant l'hiver 2022-2023, succédant à deux années de pandémie, a lourdement pesé sur le système de soins.

Deux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2023 pour l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes âgés de 60 ans et plus : le vaccin Arexvy de GSK et le vaccin Abrysvo de Pfizer.

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ces nouveaux vaccins dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination par le vaccin Arexvy ou par le vaccin Abrysvo des sujets âgés de 60 ans et plus.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **L'expression clinique des infections respiratoires aiguës (IRA) à VRS chez le sujet âgé de plus de 60 ans** allant de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë, et pouvant entraîner des complications graves telles que l'exacerbation d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente, une pneumopathie nécessitant une assistance respiratoire, voire le décès.
  
- **La sévérité clinique de l'infection :**
  - Liée à plusieurs facteurs :
    - L'étroitesse 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),
    - La présence de comorbidités telles que des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), pulmonaires (BPCO, asthme), ou une immunodépression (cancer, greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organe),
  - Et pouvant être à l'origine de complications telles que :
    - Une perte d'autonomie ou déclin de la capacité physique,
    - Des exacerbations de maladies sous-jacentes pouvant aller jusqu'au décès.

- **L'absence d'immunité durable conférée par une infection naturelle à VRS.**
- **La circulation du VRS** : les infections respiratoires à VRS sont marquées par une saisonnalité. Durant la saison 2023-2024 la circulation s'est étendue de la 2ème semaine du mois d'octobre jusqu'au mois de janvier avec un pic au mois de décembre. **Au cours de la saison hivernale 2022-2023 l'incidence des infections respiratoires dues au VRS tous âges confondus (dont 19% étaient âgés de 65 ans et plus), est estimée à 448 cas pour 100 000 habitants. Le VRS représente une part plus faible (7,6 %) dans les IRA, tous âges confondus, comparativement aux virus grippaux (31,4 %) et au SARS-Cov-2 (10,9%).** Les IRA dues au VRS sont également minoritaires parmi les autres IRA, chez les sujets âgés de 60 ans et plus.
- **Les hospitalisations en raison d'une infection à VRS** : l'incidence des hospitalisations est estimée à 7,2 cas pour 100 000 hospitalisations (Loubet *et al.* (1): à partir des données du PMSI sur neuf saisons épidémiques consécutives. Selon les données de SPF (à partir des données du PMSI chez des adultes de 18 ans et plus entre octobre 2015 et mars 2023) une moyenne de 2 782 hospitalisations par an a été rapporté durant la période 2015-2020. Depuis la pandémie Covid-19, 421 hospitalisations ont été rapportées en 2020-2021, 2499 durant la saison 2021-2022, et 11 936 hospitalisations durant la saison 2022-2023. Les adultes âgés de 65 ans et plus représentaient 77% des hospitalisations parmi les adultes de 18 ans et plus (7% de 60-64 ans, 9% de 65-69 ans, 10% de 70-74 ans, 11% de 75-79 ans et 47% de 80 ans et plus). Une part importante des comorbidités a été mise en évidence chez les patients hospitalisés : hypertension artérielle (46 % des cas), insuffisance cardiaque (34 %), BPCO (29 %), diabète (22 %) et immunodépression (29 %).
- **Les admissions en services de soins critiques (SSC) en raison d'une infection à VRS** : Selon les données de SPF (à partir des données du PMSI chez des adultes de 18 ans et plus entre octobre 2015 et mars 2023), une moyenne de 709 admissions annuelles en SSC avec une IRA dues au VRS a été rapportée sur la période 2015-2020. Depuis la pandémie Covid-19, 59 admissions en SSC ont été rapportées en 2020-2021, 500 durant la saison 2021-2022, et 2148 admissions durant la saison 2022-2023. Les adultes âgés de 65 ans et plus représentaient 66% des admissions en SSC parmi les adultes de 18 ans et plus (11% de 60-64 ans, 13% de 65-69 ans, 14% de 70-74 ans, 13% de 75-79 ans et 26% de 80 ans et plus). Durant la saison 2023-2024, **le VRS était à l'origine d'une part faible (8%) des cas d'infections graves admis en réanimation** à la suite d'une IRA en lien avec un virus saisonnier (à savoir grippe/Covid 19/VRS), les virus grippaux étant en cause dans 52 %, et le COVID 19 dans 41 %. Par ailleurs, sur un échantillon de 132 patients admis en réanimation **94% et présentaient au moins une comorbidité.**
- **La mortalité intra-hospitalière en lien avec le VRS** est estimée entre 6,6 % tous services confondus et 12,8 % chez les sujets admis en unités de soins intensifs.

- Les résultats des études conduites au Royaume-Uni, mettant en évidence l'importance du VRS comme cause de morbidité et mortalité respiratoire chez les adultes âgés de 65 ans et plus, et en particulier chez ceux de plus de 75 ans.
- **La prise en charge médicale d'une infection à VRS** reposant principalement sur des soins de support et l'absence d'option thérapeutique spécifique à cette infection.
- **Les recommandations internationales :**
  - Aux Etats-Unis :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans (en s'appuyant sur une prise de décision clinique partagée),
    - Et une vaccination préférentielle chez les patients présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie ;
  - En Autriche :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans,
    - Et à partir de 18 ans chez l'adulte présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie ;
  - En Belgique, et Norvège :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie,
  - En Suède :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie,
    - Et chez les sujets âgés de 75 ans et plus,
  - En Irlande :
    - Vaccination pour les adultes de 65 ans et plus,
  - Au Royaume-Uni :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée à partir de 75 ans,
  - **Il est à noter qu'aucun des pays ayant élaboré une recommandation ne recommande le rappel annuel à ce jour.**
- **Les données d'efficacité vaccinale (vaccine efficacy) fournies par les laboratoires :**
  - Pour le vaccin Arexvy :
    - **Les seules évaluations disponibles à ce jour sont les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des MVRI associées au VRS (non sévères et ne nécessitant pas d'hospitalisations),**
    - L'efficacité vaccinale évaluée sur le critère de jugement principal (MVRI associée au VRS) variait de **83 % (IC95% [58 ; 94], n= 47 MVRI)** sur une seule saison à **67 % (IC95% [48 ; 80], n = 169 MVRI)** sur deux saisons cumulées,
    - L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants de 65 ans et plus, variait de **83% (IC95% [55 ; 95], n= 34 MVRI)** sur une seule saison et à **61% (IC95% [39 ; 76], n = 125 MVRI)** sur deux saisons cumulées. Les estimations de l'efficacité vaccinale variaient de manière similaire à ces dernières entre les deux saisons dans les classes d'âge (60-69 ans et 70-79 ans).

- L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants présentant au moins une comorbidité d'intérêt (sans limite d'âge), a été estimée entre **95 % (IC95% [66 ; 100], n= 19 MVRI)** sur une seule saison et **67 % (IC95% [42 ; 82], n= 88 MVRI)** sur deux saisons cumulées,
- L'efficacité vaccinale après une dose de rappel a été estimée à **67% (IC95% [48 ;80], n= 30 MVRI)**,
- Pour le vaccin Abrysvo :
  - **Les seules évaluations disponibles sont les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des infections respiratoires dues au VRS pouvant être suivies par les services de soins de ville ou celles qui ne nécessitent pas systématiquement un recours à ces services,**
  - L'efficacité vaccinale a été évaluée sur deux critères de jugement principaux : IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes. Elle variait de **65 % (IC95% [36 ; 82], n = 58)** en fin de saison 1, à **49 % (IC95% [14 ; 71], n = 68)** chez les participants ayant présenté une IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes en saison 2 ; et de **86 % (IC96,66% [32 ; 99], n = 16)** en saison 1 à **79 % (IC95% [23 ; 96], n = 17)** chez les participants ayant présenté une IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes en saison 2,
  - L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants de 65 ans et plus sur une seule saison variait de **90 % (IC95% [25 ; 100], n= 11)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes) à **83 % (IC95% [50 ; 99], n= 28)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes. A noter que les estimations de l'efficacité vaccinale dans les classes d'âges plus âgées (60-69 ans et 70-79 ans) étaient non significatives.
  - L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants présentant au moins un facteur de risque (sans limite d'âge), sur une seule saison, a été estimée entre **64 % (IC95% [15 ; 86], n = 30)** chez les participants présentant une IVRI-VRS IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes, et **82 % (IC95% [17 ; 98], n = 13)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes.
- **Les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des infections respiratoires dues au VRS** (critères de jugements principaux dans les deux essais cliniques) comportent les limites suivantes :
  - Des définitions d'infections liées au VRS (incluant également les formes sévères) ne suivant pas les définitions de cas d'infection à VRS et IRA établies par l'ECDC et l'OMS sur lesquelles sont fondés les systèmes actuels de surveillance en place pour les infections à VRS.
  - Des estimations d'efficacité clinique effectuées sur un nombre relativement faible d'évènements identifiés malgré le recrutement de plus de 20 000 et 32 000 participants. Ces effectifs réduits ont pour conséquence l'obtention d'intervalles de confiance larges augmentant les incertitudes autour des mesures de l'efficacité vaccinale,
  - Pour le vaccin Arexvy : l'efficacité vaccinale après une dose de rappel ne différant pas de l'estimation de l'efficacité vaccinale après une dose unique de vaccin. Le même nombre de MVRI associées au VRS en saison 2 (n=20) a été notifié, que les participants aient reçu ou non une dose supplémentaire de vaccin Arexvy en saison 2.
  - Pour le vaccin Abrysvo : aucune donnée n'est disponible au regard de l'efficacité vaccinale d'une dose de rappel.

- **L'évaluation de l'efficacité vaccinale dans les populations et questions d'intérêts de la recommandation HAS, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo, est difficilement évaluable, compte tenu :**
  - De l'absence de données au regard de l'efficacité vaccinale des vaccins Arexvy et Abrysvo spécifiquement chez les personnes âgées de 60-64 ans et présentant des comorbidités.
  - De l'exclusion ou de la faible représentation des participants présentant des comorbidités dans les essais cliniques présentés. Il est à noter que les incertitudes autour de la mesure des efficacités vaccinales dans cette population sont importantes, notamment pour le vaccin Abrysvo.
  - Des faibles effectifs dans les estimations de l'efficacité vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus, particulièrement pour le vaccin Abrysvo,
  - De l'absence d'évaluation de l'efficacité vaccinale 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, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo,
  - Du manque de puissance des essais cliniques pour évaluer l'efficacité vaccinales contre les infections à VRS nécessitant des hospitalisations.
  - De l'évaluation de l'efficacité vaccinale sur les MVRI ou IVRI sévères reposant uniquement sur la symptomatologie clinique, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo.
  
- Les données d'immunogénicité fournies par les laboratoires :
  - A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS.
  - **A ce jour, aucune donnée spécifique** n'est décrite pour les sujets âgés entre 60 et 64 ans avec des comorbidités.
  - Pour le vaccin Arexvy :
    - L'immunogénicité du vaccin a été démontrée dans les suites d'une **primovaccination** avec deux doses à deux mois d'intervalle ou avec une seule dose (augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 et CD4+).
    - Une dose de **rappel**, réalisée 12 mois après une primovaccination entraîne une nouvelle augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 un mois plus tard. Néanmoins, **ces taux sont à des niveaux inférieurs** à ceux obtenus un mois après la première dose.
  - Pour le vaccin Abrysvo :
    - L'immunogénicité du vaccin Abrysvo a été démontrée dans les suites d'une primovaccination réalisée avec une seule dose (augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et Anticorps anti RSVA/B) ;
    - **Aucune donnée disponible** pour une dose de rappel ;

Tant pour Arexvy que pour Abrysvo, l'augmentation des taux des anticorps est constatée à un an et à 18 mois après la vaccination mais une diminution des taux au cours du temps est observée.

- **Les données de sécurité et de tolérance disponibles à ce jour pour les vaccins Arexvy et Abrysvo sont en faveur d'une sécurité d'emploi.** Il est à noter que :
  - En Europe un suivi est en cours dans le cadre du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance concernant la survenue de syndrome de Guillain-Barré pour le vaccin Arexvy, et de la mention de cet évènement indésirable dans le RCP du vaccin Abrysvo,
  - Aux États-Unis, conformément aux exigences et aux engagements de la FDA en matière de post-commercialisation, les deux fabricants (GSK et Pfizer) mèneront des études afin d'évaluer la survenue de syndrome de Guillain-Barré et de fibrillation auriculaire après la vaccination contre le VRS.
  - Les premières analyses du CDC américain des données issues des systèmes de surveillance V-safe et VAERS (du 3 mai 2023 au 14 avril 2024) ont révélé qu'au moins 10,6 millions d'adultes âgés de 60 ans et plus ont reçu un vaccin contre le VRS. Le taux de notification d'un syndrome de Guillain-Barré était estimé à 5 cas par million de doses pour le vaccin Abrysvo et à 1,5 cas par million de doses pour le vaccin Arexvy (données issues uniquement du VAERS).
  
- **Les données de co-administration évaluées chez les sujets de plus de 60 ans :**
  - Avec le vaccin antigrippal tétravalent, tétravalent adjuvanté et tétravalent à hautes doses pour le vaccin Arexvy,
  - Avec le vaccin antigrippal tétravalent, tétravalent adjuvanté pour le vaccin Abrysvo :
    - L'injection concomitante ne modifie pas les réponses anticorps anti VRS ni celles des anticorps contre la grippe (critères de non-infériorité atteints) avec un bon profil de tolérance
    - L'administration conjointe avec d'autres vaccins, notamment le vaccin contre la Covid-19 ne sont pas décrites.
  
- **Les enquêtes d'acceptabilité concernant la vaccination contre le VRS chez l'adulte,** menées aussi bien en France qu'à l'étranger, rapportent une majorité d'avis favorable à la vaccination. Cependant, l'évaluation du niveau de connaissances à l'égard de l'infection par le VRS dans ces enquêtes est jugée faible.
  
- **Les données de couverture vaccinale des vaccins contre les virus respiratoires :**
  - Les estimations de la couverture vaccinale contre la grippe au 29/02/2024 chez les personnes ciblées par la vaccination indiquaient une **couverture vaccinale à 47,1 %**, avec 54,0 % chez les 65 ans et plus et 25,4 % chez les personnes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère. Ces couvertures vaccinales sont inférieures aux couvertures vaccinales estimées pour la saison 2022-2023,
  - (51,5 % pour toutes les personnes ciblées par la vaccination, avec 56,2 % chez les 65 ans et plus et 31,6 % chez les moins de 65 ans à risque de grippe sévère),
  - L'estimation de la couverture vaccinale contre la Covid-19 lors de la dernière campagne de vaccination (octobre 2023 à février 2024), **était de 30,2 %**. Lors de cette campagne et à partir des données renseignées, 29,1 % des vaccinations contre la Covid-19 ont été réalisées en même temps qu'un vaccin contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.

- Les rendez-vous de prévention aux âges clés de la vie et les vaccinations actuelles :
  - Les tranches d'âge auxquelles seront proposés les bilans de prévention à l'âge adulte : 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans,
  - Les vaccinations proposées aux adultes à partir de 65 ans à ce jour : rappel contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, une dose annuelle du vaccin contre la grippe et contre la Covid-19, et la vaccination contre le zona.
  
- **Les évaluations économiques menées :**
  - En France, les estimations du fardeau économique du VRS chez les adultes, fondées sur les données disponibles, semblent sous-évaluer les coûts liés aux soins en ville et aux hospitalisations. Les coûts directs non médicaux, indirects et cachés, tels que les décompensations, les chutes et les déclin fonctionnels, restent également méconnus.
  - Les évaluations médico-économiques menées dans les autres pays, estiment que la vaccination serait potentiellement coût-efficace. Cependant, ces résultats sont difficilement transposables au contexte français.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- Des données épidémiologiques disponibles rapportant l'incidence des infections à VRS chez l'adulte,
- Du risque élevé de formes graves chez les personnes âgées et celles présentant des comorbidités,
- D'une proportion élevée d'hospitalisations associées à une mortalité importante chez les adultes de 75 ans et plus,
- De l'absence de traitement spécifique et de stratégie vaccinale alternative,
- De l'efficacité vaccinale sur les infections des voies respiratoires basses mais modérée et imprécise,
- De l'immunogénicité démontrée après une première dose de vaccin, mais en l'absence de corrélat de protection,
- Du profil de tolérance et de sécurité des vaccins à ce jour, en faveur d'une sécurité de l'emploi,
- Des résultats des enquêtes d'acceptabilité en faveur de la vaccination,
- De la réduction potentielle du fardeau des IRA par l'administration de vaccinations contre les virus hivernaux co-circulants, tels que ceux de la grippe, de la Covid-19, et des infections à VRS,
- Des recommandations vaccinales implémentées dans d'autres pays,
- De l'importance présumée du fardeau économique,

et dans un objectif de simplification du calendrier vaccinal,

**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 Abrysvo peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez **les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques**

**(particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

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

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

**Toutefois, compte tenu :**

- Des estimations de l'efficacité vaccinale portant uniquement sur les infections des voies respiratoires basses, n'ayant pas systématiquement engendré un recours au système de soins, même primaire,
- Des limites énoncées au regard des estimations d'efficacité vaccinales actuellement disponibles (estimations partiellement effectuées sur les populations et questions d'intérêts de la recommandation HAS, nombre faible de cas d'infections à VRS rapportés dans les essais cliniques pouvant questionner l'ampleur du fardeau des infections à VRS, estimations d'efficacité vaccinales imprécises dues aux larges intervalles de confiance, et estimations d'efficacité vaccinales limitées à deux saisons),
- De la charge de morbidité et de mortalité attribuable aux infections à VRS qui nécessite une réévaluation avec des données plus fiables,
- Des données manquantes, notamment les résultats définitifs des études cliniques qui sont actuellement toujours en cours,
- Du fardeau économique vraisemblablement sous-estimé qui reste à préciser, ainsi que les résultats des évaluations économiques difficilement transposables au contexte français,

La HAS précise que la présente recommandation exige une réévaluation notamment au regard, des données définitives à venir issues des essais cliniques des vaccins Arexvy et Abrysvo, des données d'efficacité en vie réelle (*vaccine effectiveness*) notamment sur les hospitalisations et les décès imputables aux infections à VRS, en France et à l'étranger, et des données de pharmacovigilance.

Ces informations permettront d'évaluer le bénéfice de la vaccination à l'échelle populationnelle et son impact sur le fardeau lié aux infections à VRS. Elles serviront également à apprécier la pertinence de l'administration d'une dose de rappel.

Par ailleurs, la HAS rappelle l'importance de l'adoption des gestes barrières et de la vaccination contre la grippe et contre la Covid-19 comme mesures de prévention des infections respiratoires.

# 1. Introduction

Le virus respiratoire syncytial humain (VRS) est responsable chez l'adulte 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. Les virus respiratoires (grippe, Covid-19, VRS) ne bénéficient pas d'un système de surveillance exhaustif. Concernant le VRS, malgré l'augmentation de la détection du virus en France, le fardeau sur le système de soins, notamment les hospitalisations, reste partiellement connu. Néanmoins, la triple épidémie liée à la circulation de plusieurs virus respiratoires (Covid-19, VRS et grippe) pendant l'hiver 2022-2023, succédant à deux années de pandémie, a lourdement pesé sur le système de soins.

Deux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2023 pour l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les adultes âgés de 60 ans et plus : le vaccin Arexvy de GSK et le vaccin Abrysvo de Pfizer.

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ces nouveaux vaccins dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination par le vaccin Arexvy ou par le vaccin Abrysvo des sujets âgés dans la stratégie de prévention des infections par le VRS en vue d'orienter les pouvoirs publics.

La HAS examinera l'intérêt de la vaccination chez les sujets âgés entre 60 et 64 ans ayant des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection, et chez les sujets âgés de 65 et plus, avec ou sans comorbidités.

## 2. Méthode

La méthode d'évaluation a été déterminée par le service d'évaluation en santé publique et d'évaluation des vaccins (SESPEV) de la HAS et examinée par la commission technique des vaccinations (CTV). Une note de cadrage a été validée le 21 décembre 2023 par le Collège de la HAS.

Ces recommandations vaccinales entendent répondre à la saisine de la DGS et s'adressent aux pouvoirs publics.

La méthode de travail élaborée conformément à la procédure RECOVAC a reposé sur la revue de la littérature et l'analyse critique des données scientifiques disponibles sur les différentes questions d'évaluation identifiées. Les stratégies de recherche documentaire sont présentées en annexe 1.

### 2.1. Questions d'évaluation

Afin d'établir des recommandations sur la pertinence de la vaccination contre le VRS des adultes âgés de 60-64 ans ayant des facteurs de risque de complications graves en cas d'infection et chez les sujets âgés de 65 et plus, avec ou sans comorbidités, les questions d'évaluation suivantes ont été identifiées. La déclinaison en format PICOT des questions d'évaluation est décrite dans le tableau ci-après (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**Tableau 1).

#### Concernant le fardeau lié au VRS :

- Le problème de santé publique est-il considéré comme suffisamment important en termes d'incidence, de morbi-mortalité et des hospitalisations liées au VRS dans la population cible, pour envisager la nécessité de mettre en place une stratégie vaccinale ?
- L'impact des infections par le VRS dans une catégorie de population adulte en termes de risque de morbi-mortalité justifie-t-il la mise en place d'un programme de vaccination dans cette population ?
- La charge médico-économique liée au VRS est-elle comparable, inférieure ou supérieure à la charge liée aux infections grippales chez l'adulte âgé ?

#### Concernant la population cible à vacciner :

Parmi les personnes de 60 ans et plus, faut-il cibler les personnes :

- Qui ont des facteurs de vulnérabilité (précarité, âge) ou des comorbidités (ex. : insuffisance cardiaque, déficit immunitaire) les exposant à un risque de formes graves en cas d'infection par le VRS ?
- En fonction de leur lieu de vie (contexte familial, vie en institution ou collectivité...) ?

#### Concernant l'évaluation des vaccins autorisés :

- Quelles sont les données disponibles sur l'immunogénicité et la durée de protection des vaccins chez l'adulte ?
- Quels sont les éléments qui ont un impact sur cette immunogénicité : âge (ex. : grand âge), comorbidité (ex. : immunodépression acquise), schéma vaccinal combinant deux types de vaccins (vaccin sous-unitaire bivalent recombinant inactivé) ?
- Quelles sont les données des études d'efficacité disponibles chez l'adulte ?
- Y a-t-il une nécessité d'une vaccination itérative ? Si oui, quel est son impact sur l'efficacité vaccinale ?
- Quelles sont les données disponibles concernant la tolérance et la sécurité des vaccins contre le VRS chez l'adulte ? Des effets indésirables graves ont-ils été observés et quelle est leur importance en termes de fréquence ?
- Quelles sont les données disponibles relatives à la co-administration de vaccins contre le VRS avec d'autres vaccins tels que le vaccin anti-grippal, le vaccin contre la Covid-19 (en termes d'immunogénicité, d'efficacité, de tolérance) ?
- Cette stratégie de vaccination contre le VRS est-elle coût efficace ?

**Tableau 1. Format PICO de la question d'évaluation relative à l'immunogénicité, l'efficacité et la tolérance du(des) vaccin(s) anti-VRS**

<b>Population</b>	<b>1. Adultes entre 60 et 64 ans avec des comorbidités</b> <b>2. Adultes âgés de 65 ans et plus</b>
<b>Intervention</b>	Vaccination contre le VRS (selon les vaccins disponibles*)
<b>Comparateur</b>	Placebo ou absence de vaccination
<b>Outcome vaccin</b>	<p>Immunogénicité : réponse immunitaire humorale et cellulaire à la suite de la vaccination, durée de la réponse immunitaire; interaction potentielle de la réponse immunitaire avec d'autres vaccins (grippe, Covid-19)</p> <p>Efficacité vaccinale :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- contre les infections des voies respiratoires inférieures sévères (pneumonie), ou des complications liées aux infections VRS, nécessitant une consultation médicale ambulatoire ou un passage aux urgences ou une hospitalisation (conventionnelle ou en soins critiques)</li> <li>- contre les décès imputables à une pneumonie à VRS</li> <li>- contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS</li> <li>- sur la réduction de la transmission du VRS : impact sur l'incidence des cas de VRS</li> <li>- Persistance de l'efficacité vaccinale (durée de protection après une vaccination)</li> </ul> <p>Effets indésirables : événements indésirables graves dont les neuropathie inflammatoires (ex. : syndrome de Guillain-Barré) ; réactogénicité (grade <math>\geq</math> 3)</p>
<b>Source</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etudes de phase 1, 2 et 3 ; essais comparatifs contrôlés randomisés en double ou simple aveugle</li> <li>- Revue systématique de la littérature avec ou sans méta-analyse incluant des études comparatives ou non</li> <li>- Modélisation médico-économiques disponibles de stratégies vaccinales</li> </ul>

- (\*) : l'analyse des outcomes sera fait par vaccin

**En parallèle de ces questions d'évaluation, il sera réalisé :**

- un état des lieux de la situation épidémiologique en France en collaboration avec Santé publique France, le réseau Sentinelles et le CNR ;
- un état des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS à l'étranger ;
- un état des lieux des vaccins en cours de développement ;
- un état des lieux de l'impact de la couverture de vaccinale attendue sur l'efficacité du programme de vaccination (en se fondant sur le taux de couverture vaccinale dans la population cible des recommandations grippe, zona, pneumocoque, et Covid-19).

Par ailleurs, le cas échéant, concernant la mise en place sur le terrain de nouvelles recommandations, il sera également nécessaire de répondre aux questions suivantes :

- quels seraient les circuits de vaccination selon la population cible ?
- quelle articulation (en termes organisationnels , adhésion par les professionnels et acceptabilité par les usagers) avec la vaccination contre la grippe, la Covid-19 et éventuellement le pneumocoque et le zona, selon la population cible et la saisonnalité ?

**Des questions spécifiques à la mise en œuvre d'un éventuel programme national de vaccination seront à discuter avant toute implémentation**

- Quelles sont les attentes et indicateurs à définir en cas de mise en place d'un programme de vaccination du VRS chez les adultes, selon la population cible ?
- La balance coût/bénéfice (efficacité) est-elle en faveur de la vaccination ou de la non-vaccination de la population cible ?
- L'intervention est-elle facile à mettre en œuvre : qui va vacciner, dans quels lieux, via une campagne collective ou une incitation individuelle ? Quel serait l'impact de l'intervention sur l'équité en santé : des risques d'inéquité d'accès à la vaccination sont-ils à anticiper, et lesquels ?

**Calendrier des publications**

- Démarrage du travail d'élaboration de la recommandation vaccinale : mars 2024
- Examen de la recommandation vaccinale en CTV : 18 juin 2024
- Date de validation de la recommandation vaccinale du collègue : juin 2024

## 3. Contexte

### 3.1. Le virus respiratoire syncytial

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN, simple brin enveloppé classé dans la famille des *Pneumoviridae* du genre *orthopneumovirus*. Son génome code pour diverses protéines dont les protéines d'enveloppe F (fusion) et G. La protéine G permet l'attachement du virus aux cellules hôtes respiratoires, et la protéine F favorise la fusion du virus avec la cellule et la formation de syncytia entre cellules voisines. Ces deux nucléoprotéines majeures F et G induisent également des anticorps neutralisants. La protéine G définit deux sous-types A et B.

Bien que présentant une variabilité antigénique entre eux, ces deux sous-types sont responsables de maladies similaires. Les deux sous-types co-circulent et selon les années on peut observer une prédominance de l'un d'entre eux, même si les infections par le VRS A sont plus fréquemment rapportées (2).

L'homme est le seul hôte du VRS, virus très contagieux pouvant se transmettre par contact direct via la salive, les éternuements, la toux, les mains ou par contact indirect.

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.

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'étroitesse 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). Le VRS est le principal agent infectieux de la bronchiolite du nourrisson. 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 (3-5).

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 (6)

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.

### 3.2. Les infections respiratoires aiguës à VRS

#### Quelques définitions

Il faut rappeler que plusieurs virus peuvent être responsables d'IRA, comme le virus de la grippe, le SARS-Cov-2 et le VRS.

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 (7). 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** (7).

### Données Cliniques

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 toutes personnes 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 (8).

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).

### 3.3. Epidémiologie du VRS

Le fardeau du VRS chez l'adulte est inégalement apprécié d'après les données disponibles, en raison du caractère non spécifique des manifestations cliniques, de l'absence de recherche systématique de l'agent responsable par prélèvement nasopharyngé et du caractère variable de la circulation virale d'une année à l'autre.

#### 3.3.1. Systèmes de surveillance

##### 3.3.1.1. En Europe (surveillance ECDC)

#### Le système de surveillance européen (TESSy)

En Europe, depuis 2008 le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) a mis en place un système de surveillance des maladies infectieuses, dans le cadre du système de surveillance européen TESSy. Ce système est conçu pour permettre un échange rapide et efficace de données en matière de surveillance épidémiologique entre les États membres de l'UE (9, 10). Il permet également aux pays membres de l'Union européenne (UE) / l'espace économique européen (EEE) de collecter, stocker et diffuser des données relatives à 52 maladies transmissibles, y compris les infections respiratoires.

En ce qui concerne spécifiquement la surveillance des virus respiratoires, plusieurs dispositifs de collecte de données sont utilisés (11) :

- Les réseaux sentinelles, comprenant les données de la surveillance syndromique des IRA (dont les formes sévères qui nécessitent une hospitalisation) et syndromes grippeux, issues d'un réseau de médecins partenaires de soins primaires et secondaires, couvrant 1 à 6% de la population,
- Les réseaux non sentinelles, comprenant des données de surveillance complémentaires des IRA issues de laboratoires, d'hôpitaux ou d'unité de soins intensifs.

## Evolution de la surveillance des infections respiratoires aiguës

La pandémie de Covid-19 a montré que de nouveaux agents pathogènes respiratoires peuvent émerger et que l'activité de surveillance centrée sur la circulation du virus de la grippe devait évoluer. Depuis la saison hivernale 2022-2023, l'ECDC et le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont convenu de la nécessité de mettre au point et de maintenir les systèmes de surveillance intégrés, fondés sur la population, pour la grippe, la Covid-19 et d'intégrer d'autres infections à virus respiratoires telles que les infections dues au VRS. Dans un document publié en juillet 2022 précisant les considérations opérationnelles pour cette surveillance des virus respiratoires (7), il est précisé que les systèmes de surveillance sentinelles, à la fois en soins primaires et secondaires, doivent demeurer la méthode centrale de surveillance des infections respiratoires aiguës. A la suite de cette concertation, une nouvelle plateforme de communication fournissant un résumé hebdomadaire de la surveillance des virus respiratoires en Europe (ERVISS, pour European Respiratory Virus Surveillance Summary) a été mise en place. Cette plateforme en ligne contient les données de surveillance intégrées pour la grippe, la Covid-19 et le VRS au sein de l'UE /EEE et la région européenne de l'OMS. L'objectif d'ERVISS est donc de décrire la situation épidémiologique et virologique des infections à virus respiratoires en Europe. La saison 2023-2024 marque donc l'inclusion d'un plus grand nombre de données de surveillance sur le VRS. Il faut noter que le VRS ne fait pas partie de la liste des pathologies obligatoires à déclarer au niveau de l'UE, mais il existe une reconnaissance croissante de sa pertinence.

### 3.3.1.2. En France

Le dispositif de surveillance des IRA, coordonné par Santé publique France (SpF), associe une surveillance épidémiologique et virologique.

#### La surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique des IRA depuis la saison 2023-2024 est une surveillance des IRA dite intégrée (incluant Covid-19, bronchiolite à VRS et grippe), en accord notamment avec les recommandations de l'ECDC. Elle repose sur plusieurs dispositifs dont beaucoup sont des dispositifs issus de la surveillance de la grippe et des syndromes grippaux. On retrouve ainsi :

– **En médecine de ville :**

- **Le Réseau Sentinelles<sup>1</sup>** : A la suite de l'émergence du SARS-CoV-2, la surveillance sentinelles des infections a évolué. Elle était fondée depuis 1984 et jusqu'en 2019 sur la surveillance des syndromes grippaux définis par une fièvre supérieure à 39°C, d'apparition brutale, accompagnée de myalgie et de signes respiratoires. En mars 2020, afin de permettre une surveillance plus complète des virus respiratoires, cette surveillance des syndromes grippaux a été remplacée par celle des IRA, définies par une apparition brutale de fièvre (ou sensation de fièvre) et des signes respiratoires. Elle s'appuie sur :

---

<sup>1</sup> [Réseau Sentinelles > France > Accueil \(sentiweb.fr\)](https://www.sentiweb.fr/)

- Une surveillance des cas d'IRA vus en **consultation de médecine générale** tout au long de l'année ;
  - Et une **surveillance virologique** complémentaire à partir de prélèvements nasopharyngés ou salivaires d'un échantillon des cas d'IRA vus en consultation par les médecins Sentinelles (médecins généralistes et pédiatres) durant la saison hivernale.
- **SOS Médecins (12)** : En partenariat avec SpF depuis 2005, la Fédération SOS Médecins France effectue la transmission des données générées par les associations SOS Médecins vers le système SurSaUD (Surveillance Sanitaire des urgences et des décès). En effet, les associations SOS Médecins assurent une permanence de soins qui permet de disposer de **données relatives aux consultations** réalisées 7j/7, 24h/24 (démographiques : sexe, âge ; administratives : commune d'appel... et médicales : motif d'appel, diagnostics, ...). Les données quotidiennement transmises à SpF permettent d'estimer le nombre quotidien et hebdomadaire de patients consultant pour un syndrome grippal et d'analyser toute variation inhabituelle dans les données qui constitue un signal faisant ensuite l'objet d'une investigation. De plus, les données SOS Médecins font l'objet par SpF d'une analyse hebdomadaire formalisée au travers d'un bulletin épidémiologique à destination des autorités sanitaires, des partenaires du réseau et du grand public. A noter cependant que les diagnostics médicaux sont cliniques et ne subissent pas de processus de validation. Ils peuvent toutefois s'appuyer sur les résultats des tests biologiques rapides, notamment pour la bronchiolite, la grippe et la Covid-19.
- **En milieu hospitalier :**
- **Réseau OSCOUR (13)** (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) : depuis 2004, SpF recueille quotidiennement les **données transmises par les services d'accueil des urgences** en France par l'intermédiaire de ce réseau. Ce réseau fait également partie des sources du système de surveillance sanitaire des urgences et des décès SurSaUD. Depuis 2013, pour des objectifs de veille sanitaire et épidémiologique, la transmission des données du résumé de passage aux urgences (RPU) à SpF est devenue obligatoire. En 2021, la quasi-totalité des services d'urgences de France participait au réseau de surveillance couvrant ainsi 93,3 % des passages aux urgences sur le territoire.
    - Le recueil des données repose sur l'extraction automatisée des informations anonymisées du RPU, issues du dossier médical informatisé du patient.
    - Les données collectées sont démographiques (sexe, âge), administratives et médicales (diagnostic principal et diagnostics associés codés selon la classification internationale des maladies (CIM10), hospitalisation après passage...).
    - L'analyse des données permet d'observer les variations hebdomadaires du nombre de patients consultant aux urgences ou hospitalisés. Cette analyse hebdomadaire est également formalisée au travers la publication sur le site de SpF d'un bulletin épidémiologique à destination des autorités sanitaires, des partenaires du réseau et du grand public.

**Les cas graves en réanimation (14, 15) :** Le **suivi des cas graves de grippe, Covid-19 et VRS** admis dans les services de réanimation complète la surveillance clinique des IRA. Le recueil des données s'appuie sur le dispositif de surveillance active des cas graves de grippe admis en réanimation mis en place par SpF lors de la pandémie grippale due au virus A (H1N1) de 2009. Cette surveillance a ensuite évolué pour la saison 2018-2019 sur un mode sentinelle en s'appuyant cette fois-ci sur le réseau des services de réanimation sentinelles établi en 2018 pour la surveillance des cas graves de grippe. Depuis 2020 cette surveillance s'est élargie à celle des cas graves de Covid-19.

A titre d'exemple, depuis 2020, l'objectif général de ce dispositif de surveillance était de suivre la dynamique épidémiologique des cas graves de grippe et de Covid-19 admis en réanimation à l'approche de la « saison hivernale » dans le contexte de la pandémie de Covid-19, avec deux objectifs spécifiques :

- documenter la contribution spécifique des virus de la grippe et du SARS-CoV-2 parmi les admissions en réanimation ;
- décrire et documenter les comorbidités et les caractéristiques des patients admis en réanimation pour grippe ou infection à SARS-CoV-2.

Pour la saison 2023-2024 la surveillance a été élargie aux cas d'infections à VRS suivi dans les services de réanimation participant à la surveillance (surveillance non exhaustive).

- **Etablissements médicaux sociaux (EMS) (16, 17) :** Les objectifs de cette surveillance sont de réduire la morbidité et la mortalité liées aux infections respiratoires par l'identification des **épisodes de cas groupés d'IRA** (survenue d'au moins 3 cas d'IRA parmi les résidents dans un délai de 4 jours) et à la mise en place précoce des mesures de contrôle appropriées. Ce dispositif repose sur un circuit de déclaration unique via le portail national des signalements du ministère en charge de la santé, et remplace les deux anciens systèmes (le système d'information de suivi des cas groupés d'IRA en EMS, hors Covid-19, mis en place en septembre 2019 et le système d'information de surveillance de la Covid-19 dans les ESMS). Les établissements concernés sont les établissements d'hébergement pour personnes âgées (EHPAD et autres EHPA, résidences autonomie, résidences seniors) et les établissements d'hébergement pour personnes en situation de handicap.

## La surveillance virologique

La surveillance virologique quant à elle est coordonnée par le Centre national de référence (CNR) des infections respiratoires (dont la grippe), qui comprend un laboratoire coordonnateur (Hospices Civils de Lyon-HCL (Zone Sud)) et trois laboratoires associés (l'Institut Pasteur, Paris-IPP (Zone Nord), l'Institut Pasteur de la Guyane-IPG et le laboratoire de virologie du CHU Felix Guyon à Saint Denis de la Réunion - FGR) (18, 19). Le CNR participe ainsi à la surveillance virologique de la circulation des virus grippaux et autres virus respiratoires responsables de syndromes grippaux ou d'IRA en France dans la population et en milieu hospitalier. Le CNR assure également le suivi en termes d'ampleur et d'impact des épidémies de grippe saisonnière ou liées à d'autres virus respiratoires tels que le VRS ou les rhinovirus humains.

L'objectif de la surveillance virologique est de détecter et d'isoler précocement les virus grippaux en circulation et d'en déterminer les caractéristiques antigéniques et de sensibilité aux antiviraux.

En pratique, l'analyse virologique est réalisée :

- En ville : par le CNR (métropole) essentiellement et le laboratoire de virologie de l'Université de Corte (Corse) à partir des prélèvements rhino-pharyngés réalisés par les médecins généralistes et les pédiatres du réseau Sentinelles ;
- A l'hôpital par le CNR et les laboratoires hospitaliers du réseau Rénal (Réseau national des laboratoires hospitaliers). Le réseau RENAL fournit ainsi tout au long de l'année de façon hebdomadaire des données virologiques et sérologiques pour les infections respiratoires vues à l'hôpital. Le nombre de tests réalisés et ceux trouvés positifs sont recueillis. La liste des pathogènes détectés, soit par détection directe soit par sérologie, pour lesquels les données sont collectées inclut notamment le virus de la grippe, le SARS-CoV-2 et le VRS.

### Communication des données

Pendant la période de surveillance active, les données de la surveillance virologique sont transmises de façon hebdomadaire à SpF. Ces données sont mises en commun avec les données collectées par SpF (réseau OSCOUR, surveillance des cas graves, etc..) et font notamment l'objet d'une publication dans un bulletin hebdomadaire au niveau national, entrant ainsi dans le cadre de l'approche intégrée de surveillance des IRA. Un bilan de la saison est par la suite effectué.

Un bilan d'activité du réseau sentinelles, incluant le bilan de la surveillance continue du réseau sentinelles dont les IRA est également disponible.

**Les dispositifs de surveillance mis en place fournissent des informations importantes sur les IRA en général et plus récemment sur le VRS en particulier. Prenant en compte le fait que le VRS n'est pas systématiquement recherché, rendant difficile l'estimation précise du nombre de cas et du fardeau global, et bien qu'il faille prendre en compte également les limites de chaque dispositif pris individuellement (biais de sélection, déclaration, etc.), il est important de noter que l'approche intégrée combinant plusieurs sources de données contribue à une meilleure compréhension de l'épidémiologie des IRA, et plus spécifiquement du VRS, en Europe de manière générale, et en France en particulier. Ce système permet ainsi d'identifier les épidémies de manière plus fiable et fournit également une vue d'ensemble plus détaillée de la situation épidémiologique et aide donc à mieux évaluer l'impact des IRA, dont le VRS, sur la santé publique et le système de soins.**

## 3.3.2. Fardeau du VRS chez les adultes

### 3.3.2.1. Incidence des IRA

#### 3.3.2.1.1. Système de surveillance européenne (ECDC)

Pour rappel, depuis la saison 2023-2024, l'ECDC diffuse chaque semaine les données sur les virus respiratoires collectées en routine en Europe via la plateforme en ligne ERVISS<sup>2</sup>.

La surveillance sentinelle des symptômes respiratoires dans les soins primaires est assurée par des réseaux nationaux représentatifs des praticiens de soins primaires et repose sur l'utilisation de définitions de cas syndromiques pour les IRA. A noter que globalement, en Europe, l'activité du VRS a commencé à augmenter vers la semaine 41 (2<sup>ème</sup> semaine du mois d'octobre 2023), atteignant un pic à la semaine 50 (2<sup>ème</sup> semaine complète du mois de décembre 2023), suivi d'une tendance à la baisse.

Les données disponibles concernent notamment :

- Le taux de consultation hebdomadaire pour IRA pour chaque pays par catégorie d'âge (0-4 ans, 5-14 ans, 15-64 ans et 65 ans et plus)
- Le nombre de tests réalisés (SARS-Cov-2, Grippe et VRS) effectués pour un échantillon de patients avec diagnostic d'IRA.
- Le taux de positivité pour un échantillon de patients présentant une IRA vue dans ces réseaux de soins primaires.<sup>3</sup>

Ainsi, pour la saison 2023-2024 :

- Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, un pic de **consultation hebdomadaire de 1290 consultations pour 100 000 habitants** (semaine 51, 2023 : 3<sup>ème</sup> semaine complète du mois de décembre) est observé **en Belgique**, pays ayant mis en place une stratégie de vaccination contre le VRS chez les adultes, et **en France** il est estimé à **352 pour 100 000 habitants** (semaine 51, 2023 : 3<sup>ème</sup> semaine complète du mois de décembre) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Il est à noter que pour l'ensemble des pays le taux de consultation hebdomadaire est plus faible chez les personnes âgées de 65 ans et plus par rapport aux autres tranches d'âge et en particulier celles de 0 à 4 ans (A titre d'exemple, en France : 352 consultations pour 100 000 habitants en semaine 51 au moment du pic chez les 65 ans et plus versus 964 consultations pour 100 000 habitants en semaine 51 chez les 0-4 ans, avec un premier pic à 1223 consultations pour 100 000 habitants en semaine 49).
- Le nombre de tests hebdomadaires effectués passe par deux pics, un premier pic est atteint autour de la semaine 50, 2023 (virus de la grippe : 4145, SARS-CoV-2 : 3814 et VRS : 3273), et un second pic autour de la semaine 04 de l'année 2024 (virus de la grippe : 4314, SARS-CoV-2 : 3907 et VRS : 3300) (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).
- **La part du VRS dans les IRA est plus faible** par rapport aux SARS-CoV-2 et virus grippaux, avec un taux de positivité médian hebdomadaire autour des périodes de pic de prélèvement de (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) Figure 3:
  - 18,6% en semaine 50 et de 35,4% en semaine 04 pour la grippe

<sup>2</sup> [erviss.org](https://erviss.org)

<sup>3</sup> [erviss.org](https://erviss.org)

- 21,3% en semaine 50 et de 5,3% en semaine 04 pour le SARS-CoV-2
- 11,9 % en semaine 50 et de 5,6% en semaine 04 pour le VRS

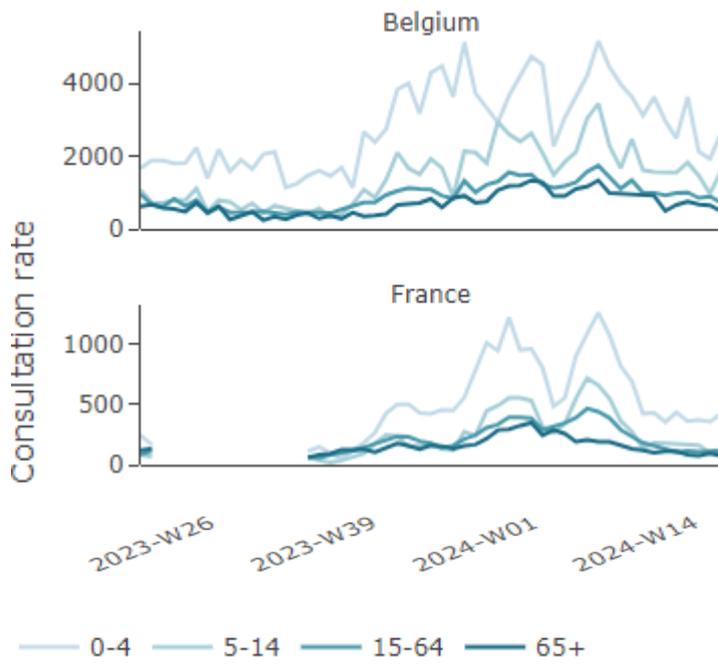


Figure 1 Taux de consultation hebdomadaire pour une IRA selon l'âge et le pays, ERVISS.

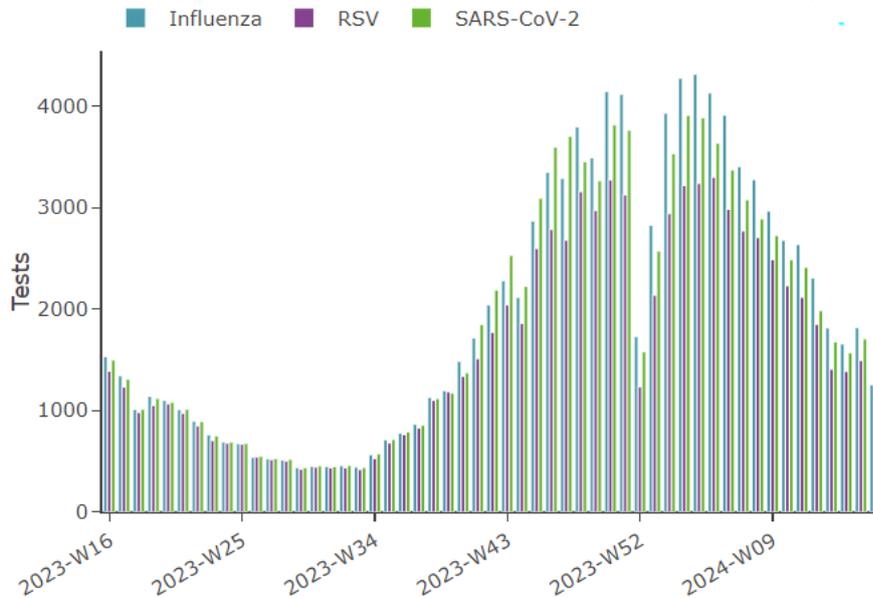


Figure 2. Nombre de tests par semaine, tous pays confondus, ERVISS

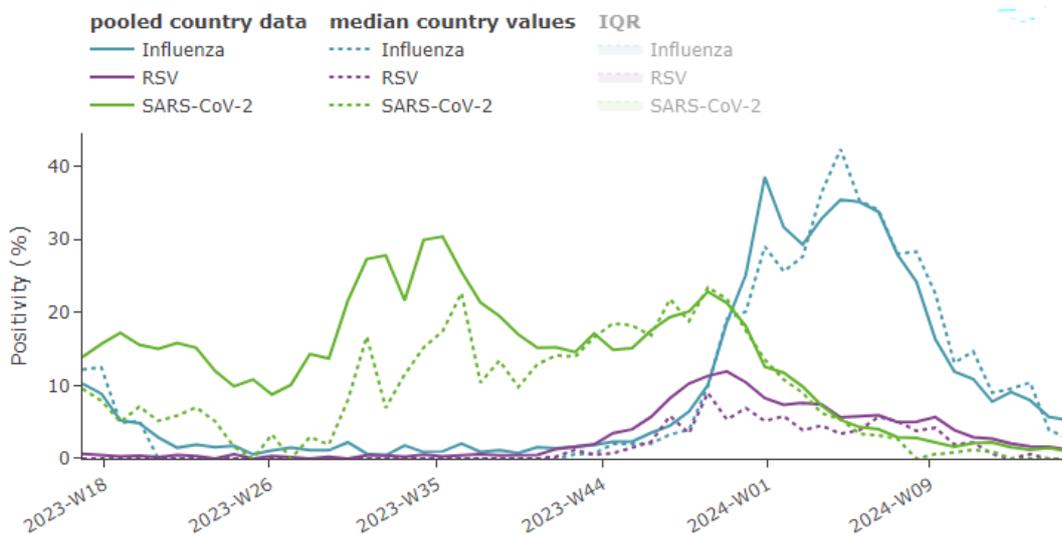


Figure 3. Positivité globale des tests hebdomadaires, tous pays confondus, ERVISS.

### 3.3.2.1.2. Système de surveillance en France

Selon le dernier bilan IRA de la saison hivernale 2023-2024 (20) 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. Il est à noter que les données de surveillance épidémiologique, en médecine de ville et en milieu hospitalier, rapportent uniquement les données quantitatives relatives à la grippe, à la Covid-19 et à la bronchiolite (chez les moins de 2 ans). Pour la bronchiolite à VRS chez les moins de deux ans, la saison 2023-2024 a débuté mi-octobre (S42-2023) soit 4 semaines plus tôt qu'habituellement observée, et s'est terminée début janvier (S01-2024).

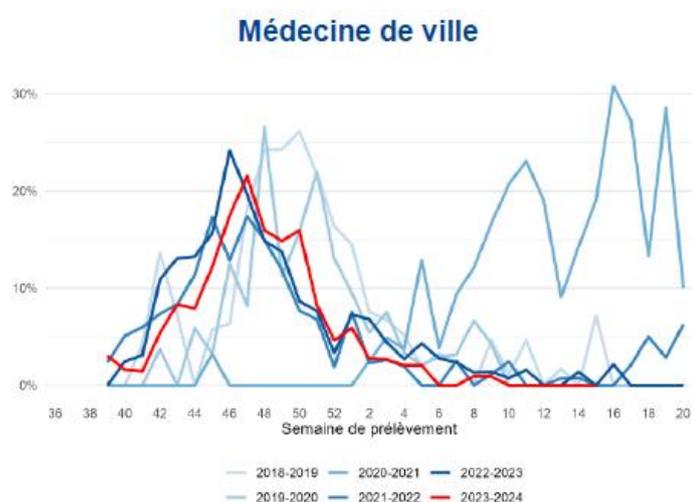
**Le taux d'incidence des cas d'IRA dues au VRS vues en médecine de ville, tous âges confondus (dont 19% étaient âgés de 65 ans et plus) au cours de la saison hivernale 2022-2023 (estimation du réseau sentinelle à partir des données d'incidences hebdomadaires des IRA et des taux de positivité hebdomadaires des cas d'IRA au VRS) : 448 (IC à 95% : 416-480) cas pour 100 000 habitants** soit une incidence annuelle des cas, de 297 461 (IC à 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/100 000 habitants (IC95% 907-969)<sup>4</sup>
- le taux d'incidence des cas d'IRA dues à la grippe vues en médecine de ville était de 2139 cas/100 000 habitants (IC95% 2059-2219).

<sup>4</sup> <https://www.sentiweb.fr/france/fr/?page=bilan>

Figure 4 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 (S01) en fin de l'épidémie (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).
- 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** (d'après les données partagées par le réseau sentinelles non publiées) (Tableau 2).



Source : réseau Sentinelles, DUMG Rouen, CNR

Figure 4. Taux de positivité pour VRS des prélèvements réalisés en France hexagonale (Médecine de ville), Santé Publique France

Tableau 2. Répartition des virus isolés des prélèvements respiratoires réalisés par le Réseau Sentinelles chez des patients de 60 ans et plus ayant une infection respiratoire aiguë au cours de la saison 2023-2024

Virus recherchés	Nombre de prélèvements analysés	Prélèvements positifs	
		Effectif	Proportion (%)
SARS-CoV-2	824	195	23.7
Virus grippaux	826	125	15.1
VRS	824	41	5.0
hRV	824	102	12.4
hMPV	824	45	5.5

**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 (Tableau 3) :**

- Pour la saison 2022-2023 : 7,6% (342/4506) contre 10,9% pour le SARS-CoV-2 (490/4511) et 31,4% pour les virus grippaux (1416/4515)

- Pour la saison 2023-2024 : positivité du VRS est de 6,6% (277/4217) contre 15% pour le SARS-Cov-2 et 21,4% pour les virus grippaux (d'après les données partagées par le réseau sentinelles non publiées)

**Tableau 3. Répartition des virus isolés des prélèvements respiratoires réalisés par le Réseau Sentinelle chez des patients, tous âges confondus, ayant une infection respiratoire aiguë au cours des saisons 2022-2023 et 2023 -2024**

Virus Recherchés	Saison 2022_2023			Saison 2023-2024		
	Nombre de Prélèvements Analysés		Prélèvements positifs	Nombre de Prélèvements Analysés		Prélèvements positifs
	Effectif	Proportion (%)	Effectif	Proportion (%)	Proportion (%)	
<b>SARS-CoV-2</b>	4 511	490	10,9	4 216	632	15.0
<b>Virus grippes</b>	4 515	1416	31.4	4 221	904	21.4
<b>VRS</b>	4 506	342	7.6	4 217	277	6.6
<b>hRV</b>	4 504	442	9,8	4 213	522	12.4
<b>hMPV</b>	4 506	204	4.5	4 212	188	4.5

### 3.3.2.1.3. Données issues de la littérature

Une méta-analyse réalisée par Savic et *al.* (21), sur la base de publications d'études réalisées dans des pays industrialisés postérieures à l'année 2000 (n=21 études), rapporte un taux d'incidence annuelle des infections respiratoires par le VRS chez les sujets de 60 ans et plus de 162 (IC à 95% : 84-308) pour 100 000. Les résultats extrapolés à la population globale des pays concernés en 2019 (États Unis, Japon et les cinq plus grands pays d'Europe) a estimé le nombre de cas d'infection à VRS dans la population des 60 ans et plus à environ 5,2 millions.

Chez les adultes âgés de 65 ans et plus, dans la revue systématique avec méta-analyse conduite par Shi et *al.* (22) (n=19 études dans les pays industrialisés et 25 dans les pays en voie de développement), le taux d'incidence annuelle des infections respiratoires par le VRS dans les pays industrialisés a été estimé à 67 (IC à 95% :14-315) pour 100 000, correspondant à un nombre de cas annuels de 1,5 millions (IC à 95% : 0,3-6,9).

En Europe, pour la saison 2023-2024, les consultations pour des symptômes respiratoires ont commencé à augmenter en septembre 2023, atteignant des pics variables durant l'hiver, globalement entre la semaine 50, 2023 et la semaine 7, 2024. Le taux de consultation hebdomadaire pour IRA varie d'un pays à l'autre et pour les personnes âgées de 65 ans et plus, avec un pic allant de 1290 consultations pour 100 000 habitants en Belgique à 352 en France. L'incidence hebdomadaire des IRA dues au VRS, tous pays confondus, varie également d'un pays à l'autre avec un

taux de positivité médian hebdomadaire autour des périodes de pic d'IRA variant de 5,6% à 11,9%, contre 18,6% à 35,4% pour la grippe.

En France, les taux d'incidence des cas d'IRA dues au VRS vus en médecine de ville, tous âges confondus était estimé à 448 (IC à 95% : 416-480) cas pour 100 000 habitants au cours de la saison hivernale 2022-2023. Les données retrouvées dans les méta-analyses rapportent un taux d'incidence annuelle des infections respiratoires par le VRS de 162 (IC à 95% : 84-308) pour 100 000 (pour les 60 ans et plus) et de 67 (IC à 95% : 14-315) pour 100 000 (pour les 65 ans et plus).

Par ailleurs, la part du VRS dans les IRA, comparativement aux autres virus respiratoires est plus faible. Ainsi, pour la saison 2022-2023, le part du VRS a été estimée à 7,6%, 31,4% pour les virus grippaux, et 10,9% pour le SARS-Cov-2. Durant la saison 2023-2024, les IRA dues au VRS représentaient 6,6%, 21,4% pour les virus grippaux, et 15% pour le SARS-Cov-2. Chez les personnes âgées de 60 et plus, le taux de positivité du VRS est de 5% contre 23,7% pour le SARS-Cov-2 et 15,1% pour les virus grippaux.

### 3.3.2.2. Hospitalisations, admission en réanimation et soins critiques

#### 3.3.2.2.1. Système de surveillance européenne (ECDC)

La surveillance sentinelle des symptômes respiratoires dans les systèmes de soins secondaires est assurée par des réseaux nationaux de sites hospitaliers et repose sur l'utilisation de définitions de cas syndromiques pour les IRA sévères<sup>5</sup>.

Les données disponibles sur ERVISS pour la saison 2023-2024 concernent : les taux d'IRA sévères pour 100 000 hospitalisations selon le pays et selon l'âge (0-4 ans, 5-14 ans, 15-64 ans et 65 ans et plus), et également, le nombre de tests effectués avec les taux de positivité.

Le taux d'IRA sévères en Belgique est estimé chez les personnes âgées de 65 ans et plus à **27 IRA sévères pour 100 000 hospitalisations**, ce taux est plus faible, comparativement à celui observé pour la tranche d'âge entre 0 et 4 ans (**120 IRA sévères pour 100 000 hospitalisations**) Figure 5. Il faut noter cependant que dans d'autres pays, comme l'Autriche (pays ayant également mis en place une stratégie de vaccination contre le VRS chez les adultes), le nombre d'IRA sévères pour 100 000 hospitalisations tend à être comparable chez les adultes âgées de 65 ans et plus (**119 pour 100 000 hospitalisations**) comparativement aux 0-4 ans (**124 pour 100 000 hospitalisations**). Aucune donnée française n'était rapportée sur le système ERVISS.

<sup>5</sup> [erviss.org](http://erviss.org)

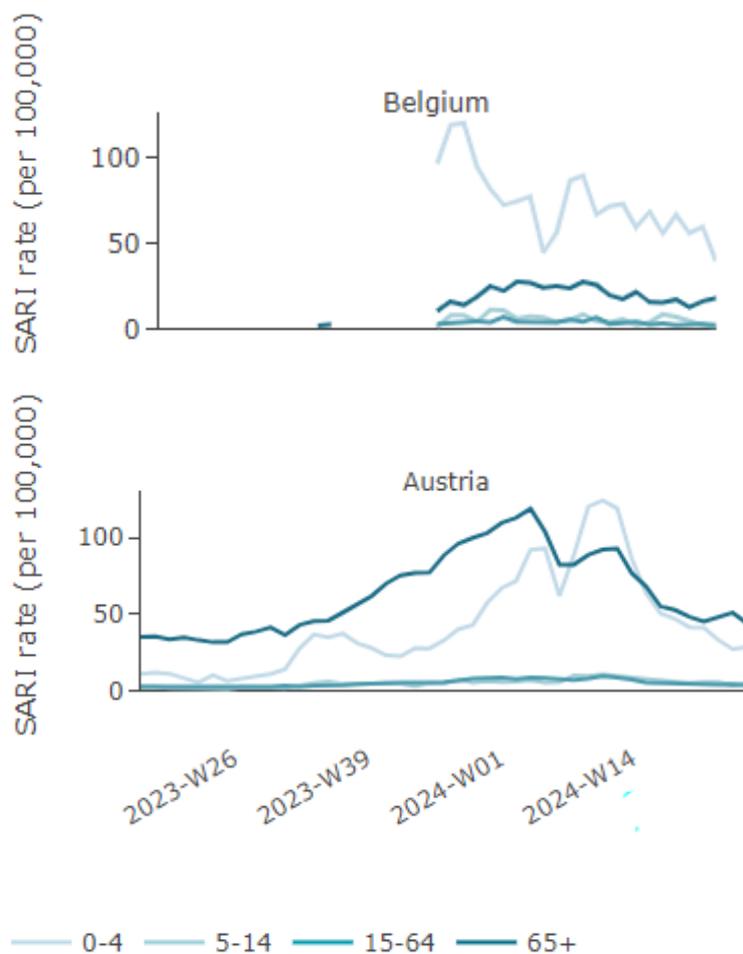


Figure 5. Taux hebdomadaires d'IRA sévères pour 100 000 hospitalisations selon l'âge, ERVISS.

Le nombre de tests effectués chez les personnes hospitalisées pour IRA sévère, pour la recherche de SARS-CoV-2, des virus grippaux et du VRS sur la période allant de la semaine 25 (2023) à la semaine 17 (2024), est équivalent pour les 3 pathogènes, il varie selon la semaine considérée. **Chez les personnes âgées de 65 ans et plus, la proportion cumulée de tests positifs sur cette période pour le VRS était de 18,7 %, tandis qu'il était de 49,7 % pour le virus de la grippe et de 79,1 % pour le SARS-CoV-2** (Figure 6). Il est à noter que chez les enfants âgés de 0 à 4 ans, le taux de positivité cumulé est plus élevé pour le VRS (71,3 %), tandis qu'il est de 15,3 % pour le virus de la grippe et de 6,1% pour le SARS-CoV-2.

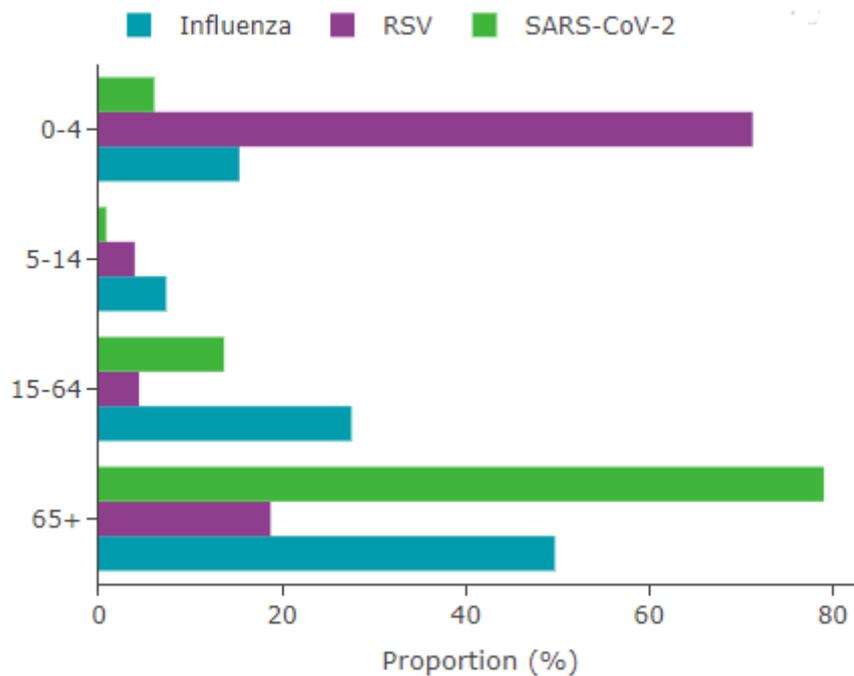


Figure 6. Répartition des tests positifs par groupe d'âge, tous pays confondus, ERVISS.

### 3.3.2.2.2. Système de surveillance en France

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 SpF, rapporte notamment les cas graves en réanimation et ceux dans les EMS ainsi que les données de surveillance virologique (20).

Ainsi, pour les cas graves en réanimation, depuis la semaine 40, **876 cas de grippe, 690 cas de Covid-19 et 132 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. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le Tableau 4.

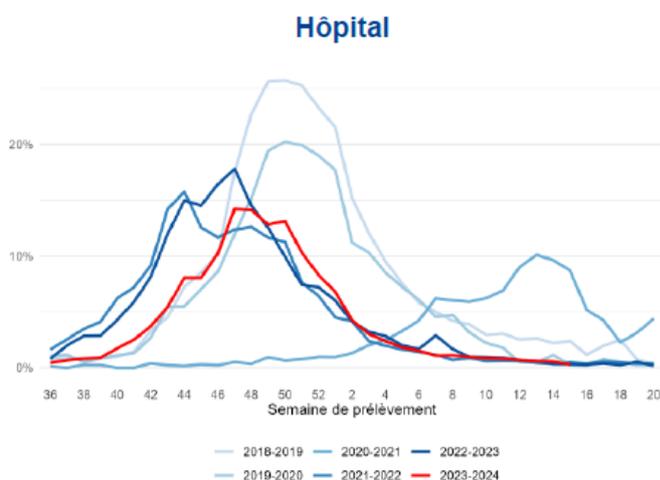
Tableau 4. Caractéristiques des patients admis en service de réanimation à la suite d'une infection par les virus de la grippe, le SARS-CoV-2 ou le VRS au cours de la saison 2023-2024

	Grippe N = 876 (52%)		COVID-19 N = 690 (41%)		Infection à VRS N = 132 (8%)	
	N	%	N	%	N	%
<b>Sexe</b>						
Femme	331	(38%)	233	(34%)	64	(48%)
Homme	542	(62%)	457	(66%)	67	(51%)
Indéterminé	1	(0%)	0	(0%)	1	(1%)
Non renseigné	2		0		0	
<b>Classes d'âge (années)</b>						
< 2	47	(5%)	33	(5%)	-	
2-17	51	(6%)	10	(1%)	-	
18-64	420	(48%)	214	(31%)	51	(39%)
65 et plus	355	(41%)	433	(63%)	81	(61%)
Non renseigné	3		0		0	
<b>Données virologiques grippales</b>						
A, sans précision	620	(80%)	-		-	
A(H1N1) <sub>pdm09</sub>	91	(12%)	-		-	
A(H3N2)	48	(6%)	-		-	
B	8	(1%)	-		-	
Co-infection virus grippaux	6	(1%)	-		-	
Non renseigné	103		-		-	
<b>Présence de comorbidité(s)</b>	732	(84%)	609	(88%)	124	(94%)
<b>Vaccination grippe pour la saison en cours</b>						
Oui	111	(13%)	65	(9%)	21	(16%)
Non	428	(49%)	189	(27%)	33	(25%)
Ne sait pas/Non renseigné	337	(38%)	436	(63%)	78	(59%)
<b>Vaccination COVID-19 depuis moins de 6 mois</b>						
Oui	22	(3%)	22	(3%)	8	(6%)
Non	323	(37%)	308	(45%)	35	(27%)
Ne sait pas/Non renseigné	531	(61%)	360	(52%)	89	(67%)
<b>Syndrome de détresse respiratoire aiguë</b>						
Aucun	367	(47%)	294	(48%)	65	(55%)
Mineur	86	(11%)	69	(11%)	17	(14%)
Modéré	159	(20%)	124	(20%)	19	(16%)
Sévère	174	(22%)	128	(21%)	17	(14%)
Non renseigné	90		75		14	
<b>Assistance ou aide ventilatoire la plus invasive</b>						
Aucune	31	(4%)	45	(7%)	2	(2%)
Ventilation non-invasive	498	(58%)	397	(59%)	80	(63%)
Ventilation invasive	305	(36%)	230	(34%)	44	(35%)
Assistance extracorporelle	22	(3%)	2	(0%)	1	(1%)
Non renseigné	20		16		5	

Source : réseau de services de réanimation sentinelles  
Compte tenu des arrondis, la somme des pourcentages peut être différente de 100%.

**Parmi les 132 cas d'infections à VRS, 61% étaient âgés de 65 ans ou plus** et les patients présentant 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 01.



Source : réseau RENAL, CNR

Figure 7. Taux de positivité pour VRS des prélèvements réalisés en France hexagonale (Hôpital), Santé Publique France.

### 3.3.2.3. Etude Santé publique France – Données PMSI-MCO 2015-2023

Dans le cadre du travail d'évaluation de la stratégie vaccinale de prévention des infections à VRS chez l'adulte de 60 ans et plus conduit par la HAS, Santé publique France a réalisé un travail sur les données hospitalières relatives aux infections à VRS chez les adultes de 18 ans et plus issues du PMSI-MCO en France.

Les données ont été analysées à partir des hospitalisations ayant au moins un code CIM-10 spécifique d'une infection au virus respiratoire syncytial (VRS) en diagnostic principal, secondaire ou associé : pneumopathie due au VRS (J12.1), bronchite aiguë due au VRS (J20.5), bronchiolite aiguë due au VRS (J21.0) ou VRS, cause de maladies classées dans d'autres chapitres (B97.4). Les analyses ont été réalisées sur les données de 2015 à 2023 par période annuelle allant d'octobre (de l'année n) à mars (de l'année n+1), en cohérence avec la période de circulation préférentielle du VRS. Les lieux de prise en charge définis comme services de soins critiques (SSC) sont les suivants : réanimation, soins intensifs et soins de surveillance continue.

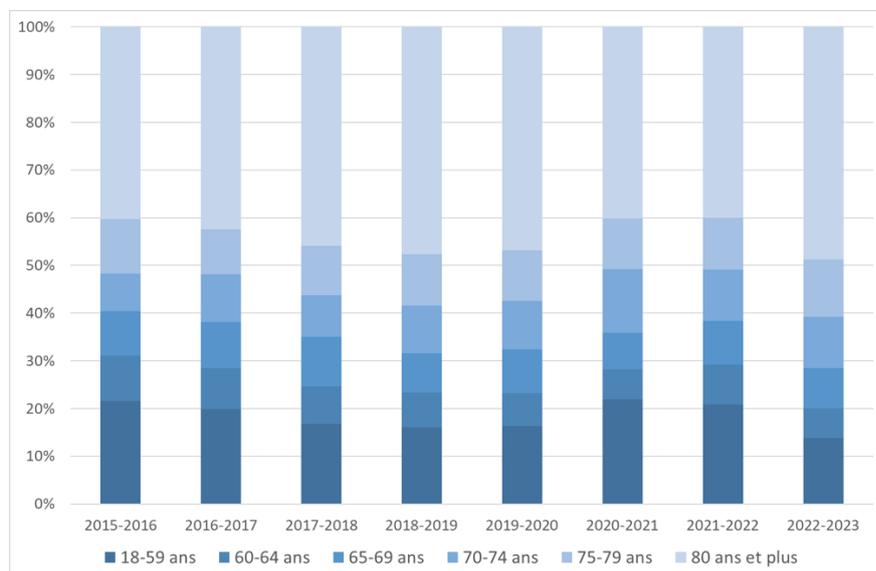
Chez les **adultes de 18 ans et plus**, sur la période d'octobre 2015 à mars 2020 (pré-Covid-19), un total de 13 911 hospitalisations dont 25% en SSC a été identifié dans la base de données, ce qui correspond à 2 782 hospitalisations en moyenne par période annuelle. À la suite de l'émergence de la Covid-19, le nombre d'hospitalisations a ensuite diminué, soit 421 hospitalisations. Des effectifs plus importants ont ensuite été observés en 2021-2022 avec un total de 2 499 hospitalisations, suivis d'une augmentation marquée en 2022-2023 jusqu'à atteindre un total de 11 936 hospitalisations. Sur la saison 2022-2023, les données montrent que parmi les 11 936 hospitalisations (tous services confondus avec un code en lien avec le VRS), 86% étaient âgés de 60 ans et plus, 80% de 65 ans et plus, 71% de 70 ans et plus, 61% de 75 ans et plus, 49% de 80 ans et plus. L'augmentation observée en 2022-2023 est en partie liée à la circulation du VRS qui a été importante lors de cette saison, mais elle doit prendre en compte l'évolution des pratiques de diagnostic avec l'utilisation plus fréquente des PCR multiplex dans

le contexte de la Covid-19. Les comparaisons des effectifs entre les périodes sont ainsi à interpréter avec prudence.

**En SSC**, sur la période d'octobre 2015 à mars 2020, une moyenne de 709 admissions annuelles avec au moins un code CIM-10 spécifique d'une infection au VRS a été rapportée. Depuis la pandémie Covid-19, 61 admissions en SSC ont été rapportées en 2020-2021, 505 durant la saison 2021-2022, et 2137 admissions durant la saison 2022-2023. Entre octobre 2015 et mars 2023, les adultes âgés de 18-59 ans représentaient près d'un quart des hospitalisations (23%, min. 21% - max. 32%). La part des adultes de 60-64 ans et celles des 65-69 ans était relativement similaire (respectivement 11% (min. 9% - max. 12%) et 13% (min. 10% - max. 15%) tandis que près de la moitié de ces hospitalisations étaient portées par les 70 ans et plus (70-74 ans : 14%, min. 11% – max. 23%, 75-79 ans : 13%, min. 8% – max. 14% et 80 ans et plus : 26%, min. 18% – max. 30%). Par ailleurs, en SSC, 26% des hospitalisations possédaient le code CIM-10 (hospitalisation en lien avec le VRS était le diagnostic principal), et ceci variait peu selon l'âge (18-59 ans : 29%, 60-64 ans : 24%, 65-69 ans : 25%, 70-74 ans : 24%, 75-79 ans : 27%, 80 ans et plus : 28%). Cette part moyenne était également similaire selon la période pré-Covid-19 2015-2020 (26%) ou 2020-2023 (27%) (Figure 8 et Tableau 5).

L'interprétation des données médico-administratives doit tenir compte d'une détection non systématique du virus et de pratiques variables de codage à l'hôpital, ce qui conduit à une sous-estimation du fardeau hospitalier.

a.



b.

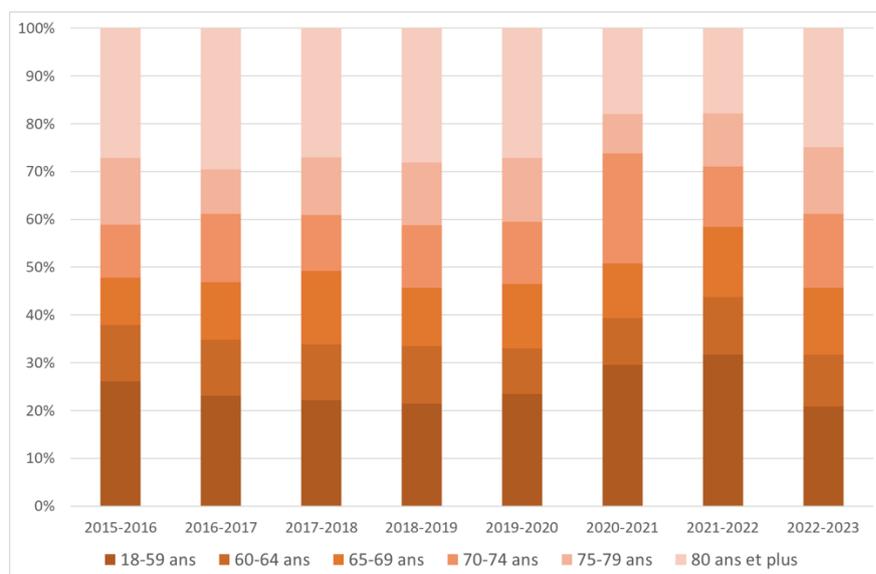


Figure 8. Distribution du nombre d'hospitalisations tous services confondus (a) et en services de soins critiques (b) d'octobre 2015 à mars 2023 (par période d'octobre de l'année n à mars de l'année n+1, avec au moins un code CIM-10 en lien avec une infection à VRS (J12.1, J20.5, J21.0, B97.4) chez les adultes de 18 ans et plus par classe d'âge, Système national des données de santé (SNDS), Programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI-MCO

Tableau 5. Distribution du nombre et de la part d'hospitalisations (tous services et en services de soins critiques\*) et de décès\*\* de 2015 à 2023 (par période d'octobre de l'année n à mars de l'année n+1), avec au moins un code CIM-10 en lien avec une infection à VRS (J12.1, J20.5, J21.0, B97.4) chez les adultes de 18 ans et plus par classe d'âge, Système national des données de santé (SNDS), Programme de médicalisation des systèmes d'information PMSI-MCO

Effectifs	Moyenne (%) 2015-2020	2020-2021	2021-2022	2022-2023
<b>Hospitalisations tous services</b>				
<b>18-59</b>	475 (17%)	92 (22%)	521 (21%)	1 642 (14%)
<b>60-64</b>	211 (8%)	27 (6%)	209 (8%)	750 (6%)
<b>65-69</b>	255 (9%)	32 (8%)	228 (9%)	1 010 (8%)
<b>70-74</b>	270 (10%)	56 (13%)	268 (11%)	1 281 (11%)
<b>75-79</b>	291 (10%)	45 (11%)	272 (11%)	1 437 (12%)
<b>80 ans et plus</b>	1 280 (46%)	169 (40%)	1 001 (40%)	5 816 (49%)
<b>Total ≥ 18 ans et plus</b>	2 782 (100%)	421 (100%)	2 499 (100%)	11 936 (100%)
<b>Hospitalisations services de soins critiques*</b>				
<b>18-59</b>	161 (23%)	18 (30%)	160 (32%)	446 (21%)
<b>60-64</b>	80 (11%)	6 (10%)	61 (12%)	230 (11%)
<b>65-69</b>	92 (13%)	7 (11%)	74 (15%)	299 (14%)

<b>70-74</b>	91 (13%)	14 (23%)	64 (13%)	331 (15%)
<b>75-79</b>	89 (13%)	5 (8%)	56 (11%)	300 (14%)
<b>80 ans et plus</b>	197 (28%)	11 (18%)	90 (18%)	531 (25%)
<b>Total ≥ 18 ans et plus</b>	709 (100%)	61 (100%)	505 (100%)	2 137 (100%)
<b>Décès**</b>				
<b>18-59</b>	16 (8%)	1 (2%)	16 (9%)	60 (6%)
<b>60-64</b>	11 (5%)	2 (5%)	13 (7%)	37 (4%)
<b>65-69</b>	13 (7%)	3 (7%)	13 (7%)	52 (5%)
<b>70-74</b>	20 (10%)	7 (16%)	16 (9%)	70 (7%)
<b>75-79</b>	25 (13%)	3 (7%)	16 (9%)	100 (11%)
<b>80 ans et plus</b>	114 (57%)	27 (63%)	114 (61%)	629 (67%)
<b>Total ≥ 18 ans et plus</b>	199 (100%)	43 (100%)	188 (100%)	945 (100%)

### 3.3.2.3.1. Données issues de la littérature

En France, l'étude conduite par Loubet *et al.* (1) a évalué le fardeau des infections à VRS parmi les hospitalisations en utilisant les données du PMSI sur neuf saisons épidémiques consécutives (2012-2021). Les résultats rapportent que 17 483 patients étaient hospitalisés en raison d'une infection à VRS, représentant 7,2 cas pour 100 000 hospitalisations. L'évaluation des résultats concernant les caractéristiques des patients hospitalisés porte sur la période de 2016 à 2020. La moyenne d'âge ( $\pm$  écart-type) des 12 987 patients hospitalisés pour VRS pendant cette période était de 74,1( $\pm$ 16,4 ans) et 56,8% d'entre eux étaient âgés de 75 ans et plus. De plus, au moins une comorbidité était présente chez 78,6% des patients (pathologie pulmonaire chronique (56%), pathologie cardiaque chronique (41%), diabète (23,5%), etc.).

Dans la méta-analyse réalisée par Savic *et al.* (21) (n=21 études), précédemment citée, chez les adultes âgés de 60 ans et plus l'incidence annuelle des hospitalisations pour infections respiratoires à VRS était estimée à 0,15% (IC95% : 0,09-0,32), soit 150 pour 100 000 hospitalisations, correspondant à environ 470 000 hospitalisations, contre 100 (IC à 95% : 50-210) infections respiratoires pour 100 000 hospitalisations dans la méta-analyse de Shi *et al.* (22). Plusieurs études incluses dans la méta-analyse ont montré que la présence de comorbidités, telles que la BPCO, l'asthme ou l'insuffisance cardiaque congestive augmente le risque d'hospitalisation lié au VRS chez les personnes âgées mais dans cette méta-analyse les résultats ne sont pas présentés selon la présence ou non de comorbidité.

L'étude conduite par Osei-Yeboah *et al.* (23) évaluant les hospitalisations dues au VRS chez les adultes dans l'UE a estimé le nombre annuel d'hospitalisations associé au VRS chez les adultes ( $\geq$ 18 ans) dans l'UE a environ 158 229 (IC 95% : 140 865-175 592) dont 92% survenant chez les adultes âgés de 65 ans et plus. Les taux d'hospitalisations estimés pour 100 000 personnes dans les 28 pays de l'UE augmentent avec l'âge et étaient de 66 chez les 65-74

ans (IC à 95% 55-76), 224 (IC à 95% 210-238) chez les 75-84 ans et 299 (IC à 95% 256-342) chez les plus de 85 ans.

Une analyse systématique de la littérature avec méta-analyse (n= 103 études) évaluant la place du VRS chez les sujets âgés et les patients à risque (BPCO, asthme, diabète, immunodépression, etc) ayant des signes d'infection respiratoire aiguë a été réalisée par Nguyen-Van-Tam *et al.* (24) et publiée en 2022. La proportion de VRS à l'origine des cas d'infections respiratoires symptomatiques (chez des sujets âgés de 65 ans et plus surtout : 31 études sur 41) était de 4,66% (IC à 95% : 3,34 – 6,48) sur les données des études réalisées toute l'année (incluant uniquement les patients vus à l'hôpital : hospitalisés et non hospitalisés) et de 7,80% [IC95% 5,77 – 10,45 %] dans les études réalisées en période épidémique (incluant les patients vus à l'hôpital et en ville).

**Au Royaume-Uni**, pays dont la taille de la population est comparable à celle de la France, et présentant des structures d'âge similaires montrant une part significative de personnes âgées, deux études ont été conduites afin d'estimer l'incidence spécifique par âge des hospitalisations :

- Sharp *et al.* (25), en utilisant un modèle de régression linéaire multiple pour examiner l'effet des variations hebdomadaires des pathogènes respiratoires sur les admissions hebdomadaires à l'hôpital, ont estimé que le VRS a entraîné un taux moyen annuel d'hospitalisation de **71 (IC à 95 % : 52-90) pour 100 000** chez les adultes âgés **de 65 à 74 ans** et de **251 (IC à 95 % : 186-316) pour 100 000** chez ceux âgés de 75 ans et plus. Ce fardeau annuel était stable sur une période de sept ans allant du mois d'août 2010 au mois de juillet 2017.
- Fleming *et al.* (26), en utilisant un modèle de régression multiple sur séries chronologiques à partir des données de surveillance hebdomadaire de la grippe et du VRS ont estimé le fardeau du VRS (consultations en médecine générale, hospitalisations et décès) entre 1995 et 2009 en population générale et chez les adultes. Leurs résultats suggèrent que le fardeau du VRS est comparable à celui de la grippe. Pour les adultes âgés de 18 ans et plus, il a été estimé que le VRS entraînait 487 247 consultations en médecine générale, 17 799 hospitalisations et 8 482 décès. Parmi ceux-ci, 36% des consultations, 79% des hospitalisations et 93% des décès concernaient les **personnes âgées de 65 ans et plus**.

Les données européennes obtenues à partir d'ERVISS rapportent les taux d'IRA sévères pour 100 000 hospitalisations dans plusieurs pays européens. Pour la saison 2023-2024, en Belgique par exemple (pays ayant mis en place une stratégie de vaccination contre le VRS chez l'adulte), chez les personnes âgées de 65 ans et plus, les taux d'IRA sévères varient d'une semaine à l'autre et au pic de l'épidémie, il est de 27 IRA sévères pour 100 000 hospitalisations contre 120 chez les sujets âgés de 0 à 4 ans. Globalement en Europe, la proportion cumulée de tests positifs (taux de positivité cumulé) sur la période (allant de la semaine 25, 2023 à la semaine 16, 2024) pour le VRS était de 18,7 %, tandis qu'il était de 49,7 % pour le virus de la grippe et de 79,1 % pour le SARS-CoV-2, suggérant une part plus faible du VRS dans les IRA sévères contrairement à ce qui est observé chez les enfants de 0 à 4

ans (taux de positivité cumulé pour le VRS de 71,3 % contre 15,3 % pour les virus grippaux et 6,1% pour le SARS-CoV-2).

En France, les données disponibles issues des systèmes de surveillance en 2023-2024 concernent les cas d'infections graves vues en réanimation, l'infection à VRS représente 8% (n=132) des cas contre 52% pour la grippe et 41% pour la Covid-19. Parmi les 132 cas d'infections à VRS, 61% étaient âgés de 65 ans ou plus, les patients présentant au moins une comorbidité représentaient 94% des cas.

Les résultats issus des données d'incidence des hospitalisations pour infections respiratoires à VRS issues de la littérature sont hétérogènes, de 7,2 cas pour 100 000 hospitalisations en France dans l'étude de Loubet et *al.* et variant entre 66 (IC à 95% 55-76) et 299 (IC à 95% 256-342) pour 100 000 hospitalisations selon l'âge dans l'étude de Osei-Yeboah et *al.* (92% des cas survenant chez les adultes âgés de 65 ans et plus). La revue systématique avec méta-analyse de Savic et *al.* a estimé l'incidence annuelle des hospitalisations pour infections respiratoires à VRS à 150 pour 100 000 chez les adultes âgés de 60 ans et plus. De plus, les résultats des études s'accordent pour indiquer qu'une proportion élevée de patients hospitalisés pour infections respiratoires à VRS présente des comorbidités.

Au Royaume-Uni, les résultats des études conduites par Sharp et *al.* ainsi que par Fleming et *al.*, mettent en évidence l'importance du VRS comme cause morbidité et mortalité respiratoire chez les adultes âgés de 65 ans et plus, et en particulier chez ceux de plus de 75 ans.

#### 3.3.2.4. Décès

Le nombre de décès et le taux de mortalité en lien avec le VRS n'est ici rapporté qu'à travers les études issues de littérature et notamment :

- Une étude de cohorte observationnelle multicentrique rétrospective, menée en France sur l'ensemble des hôpitaux de l'AP- HP par Celante et *al.* (27) incluant 1 168 adultes avec un âge médian de 75 ans (IQR :63-86), qui rapporte une mortalité intra-hospitalière estimée à 6,6 % (IC à 95% : 5,2-8,2), et à 12,8 % (IC à 95% : 9,2-17,3) chez les patients admis en unité de soins intensifs. Par ailleurs, la présence de comorbidités était fréquente chez les sujets hospitalisés : une hypertension artérielle, une insuffisance cardiaque, une BPCO, un diabète et une immunodépression dans respectivement 46%, 34%, 29%, 22% et 29% des cas.

Les facteurs associés à la mortalité hospitalière étaient l'âge, 85 ans et plus, la neutropénie, l'insuffisance respiratoire aiguë, la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive et invasive.

- L'analyse des données du PMSI réalisée par Loubet et *al.* (1) cité précédemment a montré que sur 12 987 patients hospitalisés pour VRS (âge moyen ( $\pm$  écart-type) : 74,1 ( $\pm$  16,4) ans entre 2016 et 2020, le taux de mortalité intra-hospitalière globale était de 7,3%. Chez les patients âgés de 60 ans et plus, il était de 8,1%.
- Une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique conduite par Recto et *al.* (28) dans un hôpital universitaire en France incluant des sujets âgés de 75 ans et plus (125 cas de VRS, et 433 cas de grippe), rapporte quant à elle un taux de mortalité dû à la grippe et au VRS comparable, soit 9,7 % et 9,6%, respectivement.

- Dans la méta-analyse réalisée par Savic et *al.* (21) incluant des adultes âgés de 60 ans et plus, la proportion de décès intra-hospitalier dans les pays industrialisés était estimé à 7,13% (IC à 95% : 5,40-9,36) soit environ 33 000 décès intra-hospitaliers sur les de 470 000 hospitalisations dues aux VRS, contre 1,6% (IC à 95% : 0,7-3,8) dans la méta-analyse de Shi et *al.* (22) pour les sujets âgés de 65 ans et plus. Dans la métanalyse de Savic et *al.* (21), les résultats en termes de mortalité sont plus élevés et pourrait être expliqués par le fait qu'ont été incluses des études plus récentes ayant rapporté une proportion élevée de décès associés au VRS.

En France, à partir des études issues de la littérature (Loubet et *al.* (1)), la mortalité intra-hospitalière variait entre 6,6% et 12,8% (parmi les sujets admis en unités de soins intensifs). La présence importante de comorbidités chez les patients hospitalisés (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, BPCO, diabète et une immuno-dépression) 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.* (28) rapporte un taux de mortalité dû au VRS comparable à celui de la grippe. Dans les méta-analyses incluant des études conduites dans les pays industrialisés la mortalité intra hospitalière variait également, entre 1,6% (IC à 95% : 0,7-3,8) (sujets  $\geq$  65 ans) à 7,13% (IC à 95% : 5,40-9,36) (sujets  $\geq$  60 ans).

En résumé, en France, pour la saison 2023-2024, il a été observé deux pics successifs, un pic lié à l'épidémie de bronchiolite et Covid-19 (fin décembre) et un pic à l'épidémie grippale (fin janvier). En Europe, globalement, l'activité du VRS a commencé à augmenter vers la semaine 41 (2ème semaine du mois d'octobre), atteignant un pic à la semaine 50 (2ème semaine complète du mois de décembre), suivi d'une tendance à la baisse. L'incidence annuelle des cas d'IRA dues au VRS tous âges confondus (dont 19% étaient âgés de 65 ans et plus) au cours de la saison hivernale 2022-2023 est estimée à 448 pour 100 000 habitants.

En France, **la part du VRS dans les IRA comparativement aux virus grippaux et au SARS-Cov-2** était plus faible, **7,6% et 6,6% pour les saisons 2022-2023 et 2023-2024**, contre 31,4% et 21,4% pour les virus grippaux et 10,9% et 15% pour le SARS-Cov-2, respectivement pour les deux saisons. Ces résultats sont également en accord avec les données publiées par l'ECDC via ERVISS qui montre qu'en Europe le taux de positivité médian hebdomadaire sur la période autour des périodes de pic d'IRA était plus faible pour le VRS, variant de 5,6% à 11,9%, contre 18,6% à 35,4% pour la grippe par exemple. Par ailleurs, on note **l'absence de données précises chez l'adulte sur le taux d'hospitalisation en lien avec le VRS**. Néanmoins, les données disponibles concernant les cas d'infections graves vus en réanimation (données issues des services de réanimation participant à la surveillance pour la saison 2023-2024 (surveillance non exhaustive)) montre que **l'infection à VRS représente 8% (n=132) des cas contre 52% pour la grippe et 41% pour la Covid-19**. Parmi les 132 cas d'infections à VRS, **61% étaient âgés de 65**

**ans ou plus et les patients présentant au moins une comorbidité représentaient 94% des cas.**

En ce qui concerne la part du VRS dans les hospitalisations, en Europe, les données publiées par l'ECDC via ERVISS montrent que chez les sujets âgés de 65 ans et plus, la proportion cumulée de tests positifs (taux de positivité cumulé) sur la période (allant de la semaine 25 en 2023 à la semaine 16 en 2024) était plus faible pour le VRS, 18,7 % contre 49,7 % pour les virus grippaux et 79,1 % pour le SARS-CoV-2. Par ailleurs, bien que les résultats de la littérature soient hétérogènes quant à la part du VRS dans l'incidence des hospitalisations, les résultats des études s'accordent pour indiquer **qu'une proportion élevée de patients** hospitalisés pour infections respiratoires liées au VRS présente des comorbidités. Cependant, les résultats des études conduites par Sharp et *al.* ainsi que par Fleming et *al.* au Royaume-Uni, mettent en évidence l'importance du VRS comme cause de morbidité et mortalité respiratoire chez les adultes âgés de 65 ans et plus, et en particulier chez ceux de plus de 75 ans.

Enfin, la mortalité intra-hospitalière, estimée à partir des données de la littérature uniquement (études de Loubet et *al.* (1) et Celante et *al.* (27)) serait de 6,6% à 12,8% chez les sujets admis en unités de soins intensifs. De plus, l'étude de Celante et *al.* (27) rapportait la présence importante de comorbidités parmi les patients hospitalisés (hypertension artérielle (46% des cas), une insuffisance cardiaque (34%), une BPCO (29%), un diabète (22%) et une immunodépression (29%)). La mortalité intra-hospitalière était également associée à d'autres facteurs tels que la neutropénie, l'insuffisance respiratoire aiguë ou encore la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive et invasive. L'étude observationnelle, rétrospective et monocentrique conduite par Recto et *al.* rapporte un taux de mortalité dû au VRS comparable à celui de la grippe. Les méta-analyses incluant les études conduites dans les pays industrialisés, montraient également des résultats variables concernant la mortalité intra-hospitalière, allant de de 1,6% dans la méta-analyse de Shi et *al.* (22) à 7,13% dans celle conduite par Savic et *al.* (21)

### 3.4. Traitement et prévention

Il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement curatif de l'infection à VRS. La prise en charge est donc principalement symptomatique pour les manifestations cliniques bénignes (rhume, fièvre, toux) comme pour les formes graves d'atteinte des voies respiratoires inférieures, nécessitant oxygénothérapie voire 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.

Par ailleurs, des candidats vaccins ont été proposés, dont deux ayant pour ambition de prévenir les maladies des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les personnes âgées de 60 ans et plus. Il s'agit des vaccins Arexvy (développé par le laboratoire GlaxoSmithKline) et Abrysvo (développé par le laboratoire Pfizer). Ces deux vaccins ont obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) aux Etats-Unis en mai 2023, en Europe respectivement en juin et septembre 2023 et au Royaume-Uni en juillet et novembre 2023.

### 3.5. Etat des lieux des recommandations vaccinales contre le VRS chez l'adulte à l'étranger

A la suite de l'obtention des AMM pour les vaccins Arexvy et Abrysvo, certains pays ont publié des recommandations afin d'intégrer ces vaccins dans leur stratégie vaccinale de prévention des infections à VRS chez l'adulte. Un état des lieux de ces stratégies est présenté dans le Tableau 6, ci-dessous. En dehors de l'Autriche qui recommande une vaccination des adultes à partir de 18 ans à la condition d'avoir un ou plusieurs facteurs de risque d'infection sévère à VRS, lorsqu'il existe des recommandations de vaccination VRS chez l'adulte, il y a un consensus de vaccination contre le VRS à des âges avancés. Les Etats-Unis, l'Autriche, et la Pologne s'accordent sur un début de vaccination à partir de 60 ans sans condition tandis que la Belgique, la Suède et la Norvège harmonisent leurs recommandations sur un âge de début de vaccination à 60 ans sous condition d'une association à un facteur de risque d'infection sévère à VRS.

Tableau 6. Etat des lieux des recommandations internationales et modalités des programmes vaccinaux contre le VRS.

Pays	Dates AMM	Recommandations vaccinales	Programme vaccinal	Revaccination	Préférentiellement chez les patients à haut risque d'une forme sévère d'infection à VRS*
<b>Etats-Unis (29-31)</b>	Arexvy et Abrysvo 05/2023 (FDA)	Oui 07/2023	<b>Chez les &gt; 60 ans</b> Pas d'âge limite Co-administration avec les autres vaccins de l'adulte au cours d'une même visite est acceptable	Non	Oui*
<b>Royaume-Uni (32)</b>	Arexvy 07/2023 Abrysvo 11/2023 (MHRA)	Oui 09/2023	<b>Chez les &gt; 75 ans</b>	Pas d'information	—
<b>Belgique (33)</b>	Arexvy 06/2023 Abrysvo 09/2023 (EMA)	Oui 09/2023	<b>Chez les &gt; 60 ans avec facteurs de risque (Fdr) de forme sévère d'infection à VRS</b> Vaccination saisonnière (début septembre/octobre)	Non	Oui**
<b>Autriche (34)</b>	(EMA)	Oui 09/2023	<b>Chez les &gt; 60 ans (sans FdR) et &gt; 18</b>	Non	Oui***

			<b>ans avec FdR d'infection sévère à VRS</b> Vaccination saisonnière (début septembre)		
<b>Suède ((35)</b>	(EMA)	Oui 09/2023 (Les recommandations de l'Agence suédoise de santé publique constituent une première étape. Il appartient ensuite aux régions de décider si la vaccination doit être proposée et comment elle doit l'être.)	<b>Chez les &gt; 75 ans et &gt; 60 ans avec FdR d'infection sévère à VRS</b>  Pas de co-administration avec d'autres vaccins	Pas d'information	Oui****
<b>Pologne (36)</b>	(EMA)	Oui 10/2023	<b>Chez les &gt; 60 ans</b>	Pas d'information	–
<b>Irlande (37)</b>	(EMA)	Oui (Arexvy+Abrysvo) 10/2023	<b>Chez les &gt; 65 ans</b> Vaccination saisonnière  Co-administration autorisé avec vaccin contre la grippe  Co-administration autorisé mais surveillée avec les autres vaccins	Non	–
<b>Norvège (38)</b>	Arexvy 06/2023 Abrysvo 08/2023 (Agence norvégienne du médicament)	Oui 01/2024	<b>Chez les &gt; 60 ans présentant une pathologie sous-jacente</b>	Pas d'information	–

\*immunodéficient (VIH, Leucémie, Immunosuppresseurs), maladie cardiovasculaire ou pulmonaire chronique, diabète, maladie neurologique ou neuromusculaire, dysfonctionnement rénal ou hépatique, maladie hématologique, patients institutionnalisés

\*\*FdR d'infection sévère à VRS : maladie respiratoires chroniques (BPCO, asthme, bronchectasie, bronchopneumopathies interstitielles, insuffisance respiratoire chronique), insuffisance cardiaque chronique, insuffisance Respiratoire chronique, diabète, obésité, immunodéficience (HM, immunosuppresseurs, patients transplantés, Transplanté MO), patients institutionnalisés

\*\*\*FdR d'infection sévère à VRS : maladie organique décompensée, patient atteint de cancer, patient immunodéficient, maladie respiratoire, cardiaque ou rénale sous-jacente, maladie endocrinienne, métabolique ou neurologique, surpoids IMC > 30, patients institutionnalisés

\*\*\*\*FdR d'infection sévère à VRS : maladie pulmonaire chronique (BPCO, asthme sévère ou instable), maladie cardiovasculaire chronique (y compris AVC mais exclusion de HTA), diabète, patient immunodéficent, insuffisant hépatique ou rénal, autres maladies entraînant une altération de la fonction pulmonaire ou de la toux et la stagnation des sécrétions (obésité extrême, maladies neuromusculaires ou handicaps multiples), patients institutionnalisés

\*\*\*\*\*Causes immunodépressions : maladie hématologique maligne avec immunodépression, thérapie immunosuppressive (transplantation cellules souches hématopoïétiques, traitement glucocorticoïde, thérapie myélosuppressive), immunodépression héréditaire

## Argumentation concernant le choix de l'âge de la vaccination

**Aux Etats Unis**, d'après les données présentées en février puis en juillet 2023 au « Advisory Committee on Immunization Practices meeting » (39), le nombre d'hospitalisations en lien avec le VRS chez l'adulte, concerne majoritairement les sujets âgés de 65 ans et plus, mais l'analyse par tranche d'âges note que le nombre d'hospitalisations des 60-65 ans est proche de celui de 65-69 ans. Par ailleurs, il existe une disparité dans l'âge moyen des cas de VRS hospitalisés selon les ethnies (et les ressources sociales), avec un âge de survenue plus précoce dans certaines ethnies. Ces données ont participé au choix de la décision concernant l'âge recommandé de la vaccination (Tableau 7 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

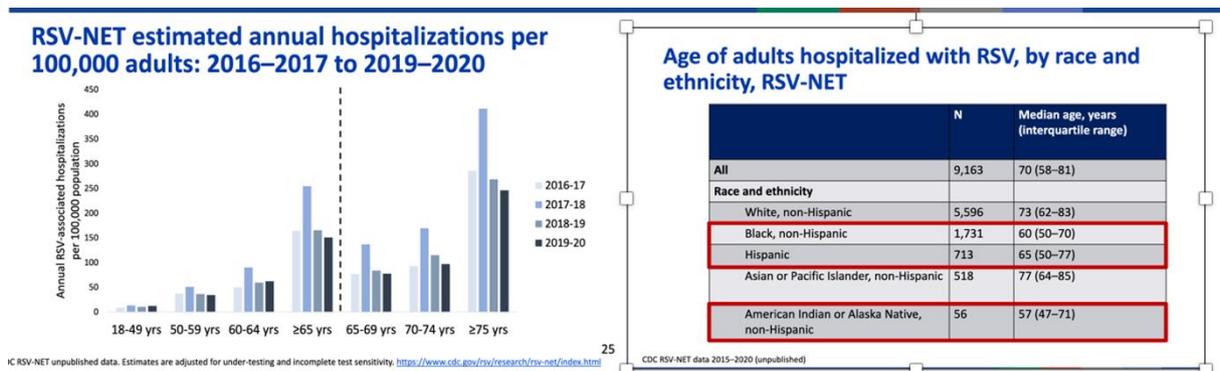


Figure 9. Taux d'hospitalisation des cas d'infection à VRS estimé pour 100 000 adultes durant les saisons 2016-2017 à 2019-2020, et répartition par âge, race et ethnie des cas hospitalisés.

Tableau 7. Argumentation concernant le choix de l'âge de la vaccination aux Etats Unis

Etats Unis	Arguments pour	Arguments contre
Age ≥ 65 ans	<p><b>Épidémiologique</b> : population la plus à risque de formes sévères de VRS</p> <p><b>Bénéfice/risque</b> favorable dans cette population (maladies inflammatoires neurologiques plus rares)</p> <p><b>Faisabilité</b> : indication similaire que vaccination grippe (Haute dose et adjuvanté) et la vaccination pneumococcique</p>	<p><b>Epidémiologique et Ethique</b> : Perte de chance de prévenir des cas supplémentaires chez les 60-64 ans en particulier dans certains groupes ethniques qui sont impactés de façon disproportionnée par le VRS à des âges plus précoces</p>
Age ≥ 60 ans	<p><b>Épidémiologique</b> : prévention possible d'un plus grand nombre de <b>cas (en particulier en hospitalisation)</b></p> <p><b>Epidémiologique et Ethique</b> : permettre l'accès à la vaccination aux adultes de 60-64 ans avec des FDR pour des infections sévères à VRS, en en particulier dans certains groupes ethniques qui sont impactés de façon disproportionnée par le VRS à des âges plus précoces</p>	<p><b>Bénéfice/risque</b> variable selon les populations dans cette tranche d'âge 60-64</p> <p><b>Ethique et Social</b> : Les adultes non assurés sociaux seraient confrontés à des obstacles financiers pour se faire vacciner dans les groupes raciaux, ethniques et socioéconomiques les plus exposés au risque d'infection grave par le VRS.</p> <p><b>Faisabilité</b> Il pourrait être plus difficile d'obtenir l'adoption de la recommandation par les cliniciens chez les patients âgés de 60 à 64 ans</p>

**En Irlande**, la recommandation de vaccination concerne les adultes de 65 ans et plus : les données épidémiologiques retrouvant en 2023 des incidences d'hospitalisations pour VRS les plus élevées chez les enfants de moins de 1 an (1686 /100 000), les enfants de 1 à 4 ans (266/100 000) et les sujets de 65 ans et plus (107/100 000).

La décision de recommander les vaccins Arexvy et Abrysvo à partir de 75 ans distingue le **Royaume-Uni** des autres pays concernant l'âge de début de vaccination. Le JCVI (Joint Committee on Vaccination and Immunisation) avance l'argument médico-économique d'un programme de vaccination plus rentable ciblant les 75 ans et plus. Les données de GSK (Arexvy) ont montré qu'en termes d'efficacité, une seule dose sur deux saisons était aussi efficace que deux doses annuelles sur deux saisons. Tenant en compte de ces résultats, le JCVI rappelle que le seuil de disposition à payer serait plus élevé pour une vaccination annuelle par rapport à une vaccination saisonnière.

## 3.6. Informations générales sur les vaccins

### 3.6.1. Caractéristiques des vaccins

#### 3.6.1.1. Classification

##### 3.6.1.1.1. Arexvy

Arexvy est un vaccin monovalent recombinant dont l'antigène correspond à une protéine de surface F du RSV qui est conservé parmi les sous-types A et B, associé à l'adjuvant AS01E.

##### 3.6.1.1.2. Abrysvo

Abrysvo est un vaccin bivalent recombinant constitué de quantités égales de deux antigènes F du VRS stabilisés en forme préfusion, notés 847A et 847B, représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS, sans adjuvant.

#### 3.6.1.2. Présentation et technique d'administration

##### 3.6.1.2.1. Arexvy

Arexvy doit être injecté après reconstitution par voie intramusculaire uniquement, de préférence dans le muscle deltoïde.

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

##### 3.6.1.2.2. Abrysvo

Abrysvo doit être injecté après reconstitution par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne de la partie supérieure du bras.

Le vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments.

#### 3.6.1.3. Conservation

##### 3.6.1.3.1. Arexvy

Le flacon doit être conservé au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). Ne pas congeler.

Après reconstitution, à utiliser immédiatement ou dans les 4 heures qui suivent s'il est conservé à une température comprise entre 2° et 8°C ou à une température ambiante ne dépassant pas 25°C.

##### 3.6.1.3.2. Abrysvo

Le flacon doit être conservé au réfrigérateur (entre 2° et 8°C). Ne pas congeler.

Après reconstitution, à utiliser immédiatement ou dans les 4 heures qui suivent s'il est conservé à une température comprise entre 15°C et 30°C.

## 3.6.2. Autorisation de mise sur le marché

### 3.6.2.1. Indication

#### 3.6.2.1.1. Arexvy

Arexvy est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au VRS chez les adultes de 60 ans et plus.

#### 3.6.2.1.2. Abrysvo

Abrysvo est indiqué pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.

### 3.6.2.2. Posologie et schéma vaccinal

#### 3.6.2.2.1. Arexvy

Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée.

#### 3.6.2.2.2. Abrysvo

Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée.

### 3.6.2.3. Contre-indications

#### 3.6.2.3.1. Arexvy

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

#### 3.6.2.3.2. Abrysvo

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients.

### 3.6.2.4. Co-administration

#### 3.6.2.4.1. Arexvy

Arexvy peut être administré de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière. L'administration concomitante d'Arexvy avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée.

#### 3.6.2.4.2. Abrysvo

Abrysvo peut être administré de manière concomitante avec le vaccin de la grippe saisonnière. L'administration concomitante d'Abrysvo avec d'autres vaccins n'a pas été étudiée chez les sujets âgés de 60 ans et plus.

### 3.6.2.5. Vaccins en cours de développement

Le laboratoire Moderna a développé un vaccin (mRESVIA) ciblant les adultes âgés de 60 ans et plus. Ce vaccin est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures dues au VRS. Il est composé d'un ARNm unique codant pour la glycoprotéine de fusion (F) du VRS dans sa conformation de pré-fusion stabilisée, formulée dans une dispersion de nanoparticules lipidiques (LNP) composée de 4 lipides. Ce vaccin est en cours d'évaluation au sein de l'EMA.

## 4. Résultats

### 4.1. Efficacité vaccinale (*vaccine efficacy*)

#### 4.1.1. Panorama des données d'efficacité vaccinale

Les populations d'intérêts telles que définies dans la note de cadrage de la HAS sont :

- Les adultes âgés de **60-64 ans ayant des facteurs de risque** de complications graves en cas d'infection (personnes immunodéprimées, présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque ...),
- Les sujets âgés de **65 et plus**, avec ou sans comorbidités,

L'efficacité vaccinale (*vaccine efficacy*) n'a pas été évaluée spécifiquement chez les adultes âgés de 60-64 ans ayant des facteurs de risque, il n'y a donc pas de données disponibles pour cette population que ce soit pour le vaccin Arexvy (RSVPreF3 OA) ou pour le vaccin Abrysvo (RSVpref). Une présentation détaillée des données est disponible à l'Annexe 1.

Le Tableau 8 ci-dessous présente un résumé des données disponibles pour les sujets âgés de 65 ans et plus.

Tableau 8. Présentation des données d'efficacité vaccinale en fonction de leur disponibilité chez les personnes âgées de 65 ans et plus

EFFICACITE VACCINALE	Etude de référence	Analyse	Critère d'évaluation	Résultats disponibles
<b>Arexvy (RSVPref3OA)</b>	RSV OA=ADJ 006 (incluant des participants âgés de 60 et plus)	Analyse principale : fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord ( <i>VE analysis 1</i> )	<b>Principal</b> Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR  <b>Secondaires</b> MVRI par type de VRS MVRI en fonction de l'âge MVRI en fonction des comorbidités MVRI en fonction du statut de fragilité MVRI sévères IRA-VRS	Données disponibles spécifiquement chez les 65 ans et plus  Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus

		<p><b>Exploratoires</b></p> <p>Prévention des hospitalisations</p> <p>Prévention des complications respiratoires</p>	<p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>
	Analyse de fin de saison 1 dans l'hémisphère sud (VE analysis 2)	<p><b>Principal</b></p> <p>Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR</p> <p><b>Secondaires</b></p> <p>MVRI par type de VRS</p> <p>MVRI en fonction de l'âge</p> <p>MVRI en fonction des comorbidités</p> <p>MVRI en fonction du statut de fragilité</p> <p>MVRI sévères</p> <p>IRA-VRS</p> <p><b>Exploratoires</b></p> <p>Prévention des hospitalisations</p> <p>Prévention des complications respiratoires</p>	<p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p> <p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p> <p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>
	Analyse saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (VE3 dose unique)	<p><b>Principal</b></p> <p>Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR</p> <p><b>Secondaires</b></p> <p>MVRI par type de VRS</p>	<p>Données disponibles spécifiquement chez les 65 ans et plus</p> <p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>

			<p>MVRI en fonction de l'âge</p> <p>MVRI en fonction des comorbidités</p> <p>MVRI en fonction du statut de fragilité</p> <p>MVRI sévères</p> <p>IRA-VRS</p> <p><b>Exploratoires</b></p> <p>Prévention des hospitalisations</p> <p>Prévention des complications respiratoires</p>	<p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>
		<p>Analyse de l'efficacité d'un rappel annuel (saison 1 + 2 et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 rappel à un an)</p>	<p><b>Principal</b></p> <p>Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR</p> <p><b>Secondaires</b></p> <p>MVRI par type de VRS</p> <p>MVRI en fonction de l'âge</p> <p>MVRI en fonction des comorbidités</p> <p>MVRI en fonction du statut de fragilité</p> <p>MVRI sévères</p> <p>IRA-VRS</p> <p><b>Exploratoires</b></p> <p>Prévention des hospitalisations</p> <p>Prévention des complications respiratoires</p>	<p>Données disponibles spécifiquement chez les 65 ans et plus</p> <p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p> <p>Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus</p>
<b>Abrysvo (RSVpref)</b>	Etude RENOIR (étude C3671013, incluant des	Analyse principale	<b>Principaux</b> IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes	Données disponibles spécifiquement chez les 65 ans et plus

	participants âgés de 60 et plus)		IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  <b>Secondaires</b> IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
		Analyse de fin de saison 1	<b>Principaux</b> IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  <b>Secondaires</b> IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus  Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
		Analyse de saison 2 partielle	<b>Principaux</b> IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  <b>Secondaires</b> IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus  Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus

## 4.1.2. Vaccin Arexvy (RSVPreF3 OA) – GlaxoSmithKline (GSK)

### 4.1.2.1. Présentation de l'étude

L'efficacité clinique (*vaccine efficacy*) du vaccin Arexvy (RSVPreF3 OA), développé par le laboratoire GlaxoSmithKline (GSK), a été évaluée dans l'étude RSV OA=ADJ-006. Il s'agit d'une étude de phase III, multicentrique, randomisée (ratio d'allocation 1 :1), contrôlée, en aveugle. Les objectifs de cette étude étaient de :

- Démontrer l'efficacité vaccinale d'une dose unique du vaccin Arexvy par rapport à un placebo chez les adultes âgés de 60 ans et plus, sur la survenue d'une

maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS (sous types A ou B) confirmée par RT-PCR.

- Évaluer l'efficacité d'un rappel annuel du vaccin Arexvy.

La durée de l'étude s'étend sur trois saisons épidémiques, à compter 25 mai 2021 Figure 10 selon le schéma d'étude suivant :

Saison 1 : Randomisation (1 :1) :

- Groupe vaccin : une dose de Arexvy administrée par voie intramusculaire (IM), dans le muscle deltoïde.
- Groupe placebo : une dose annuelle de placebo administrée par voie IM, dans le muscle deltoïde

Saison 2 : Randomisation (1 :1) des participants ayant reçu le vaccin durant la saison 1 :

- Groupe dose annuelle de vaccin : une dose de Arexvy annuellement
- Groupe dose unique de vaccin : une dose de placebo annuellement

Saison 3 : suivi sur une saison supplémentaire des 3 groupes (groupe dose annuelle de vaccin, groupe dose unique de vaccin et groupe placebo) avec administration d'une dose de vaccin ou d'une dose de placebo (Figure 10).

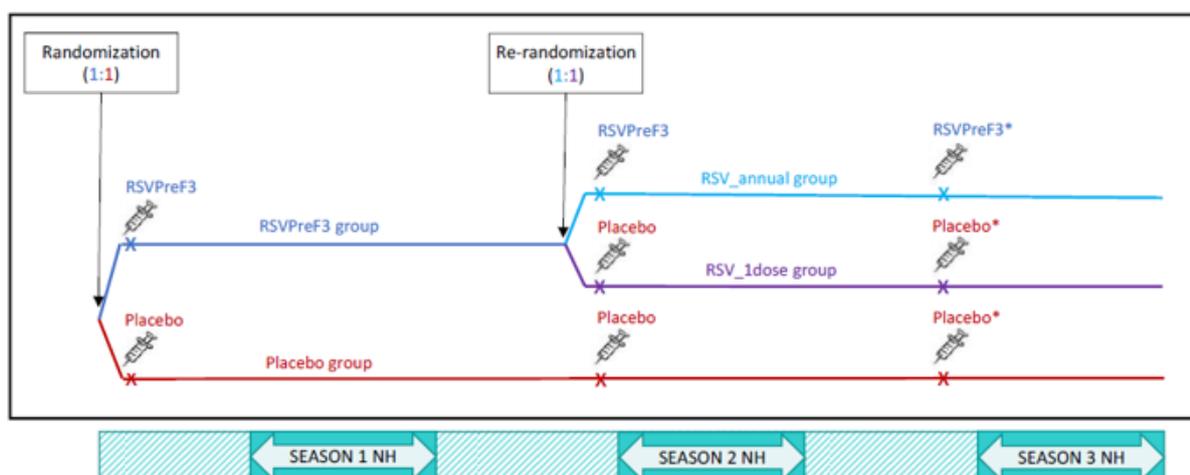


Figure 10. Schéma de l'étude RSV OA=ADJ-006

Le critère de jugement principal de cette étude est :

- Nombre de sujets présentant une **MVRI associée au VRS** (sous type A et/ou B) confirmée par RT-PCR (Figure 11), **lors de la première saison**, après l'administration d'une dose unique de vaccin Arexvy.

Les définitions cliniques utilisées pour les analyses d'efficacité sont décrites sur la figure ci-dessous (Figure 11).

Les critères de jugements secondaires ont été évalués pour chaque schéma vaccinal (dose unique et rappel annuel) et sont :

- Nombre de sujets présentant une MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR (sous-type A et/ou B), **au cours des différentes saisons**, en fonction :

- Du sous type A ou B
- Des tranches d'âges
- Des comorbidités à l'inclusion catégorisées à l'aide de l'indice de comorbidité de Charlson et en fonction des comorbidités d'intérêt : BPCO, asthme, toute maladie respiratoire/pulmonaire chronique, diabète de type 1 ou de type 2, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique ou rénale avancée.
- Du statut de fragilité
- Nombre de sujets présentant une **maladie sévère des VRI** associée au VRS confirmée par RT-PCR (sous-type A et/ou B), au cours des différentes saisons
- Nombre de sujets présentant une **infection respiratoire aigüe des VRI** associée au VRS confirmée par RT-PCR (sous-type A et/ou B), au cours des différentes saisons.

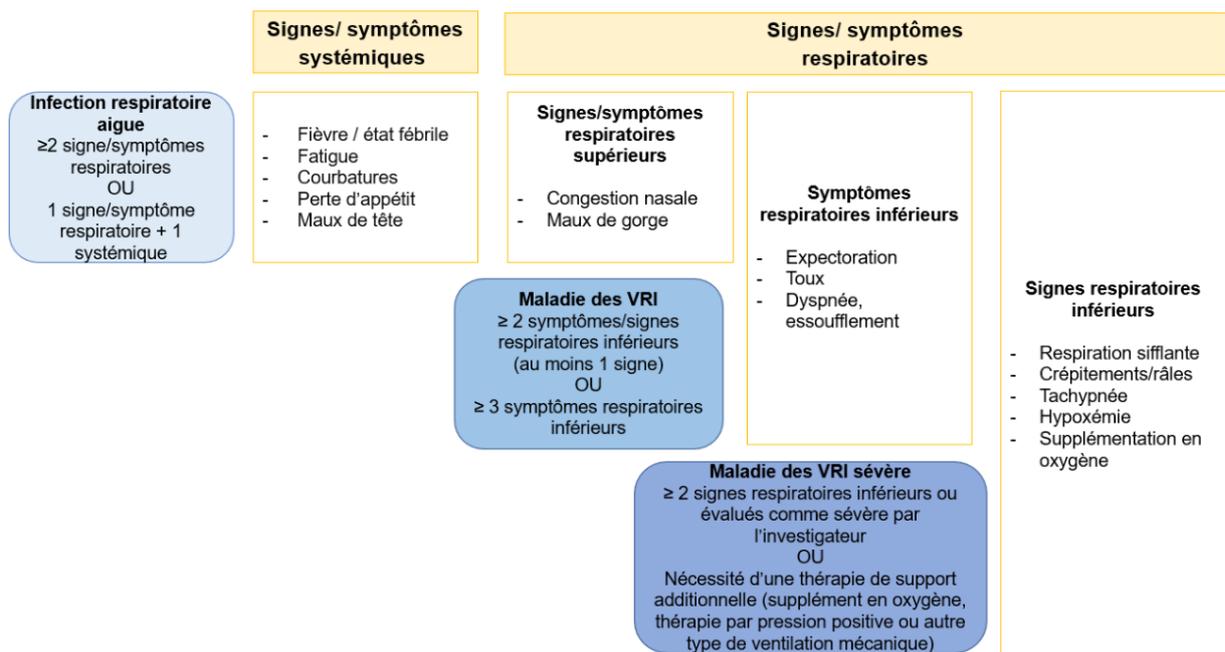


Figure 11. Définitions des cas utilisées pour les analyses d'efficacité dans l'étude RSV OA=ADJ-006

Concernant les **MVRI sévères** deux définitions ont été utilisées dans l'évaluation de l'efficacité clinique :

- Définition 1 : symptomatologie clinique

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 :

- Au moins 2 signes respiratoires inférieurs
- Un épisode de MVRI évalué comme "sévere" par l'investigateur

- Définition 2 : soins de supports

Présence d'une MVRI avec au moins un écouvillon positif associée au VRS détecté par RT-PCR et avec au moins l'un des critères suivants :

- Nécessité d'une supplémentation en oxygène
- Nécessité d'une thérapie par pression positive des voies respiratoires
- Nécessité d'autres types de ventilation mécanique

#### 4.1.2.2. Analyses

Plusieurs analyses ont été prévues au protocole (risque alpha ajusté par la méthode de Wang Tsiatis), trois analyses seront incluses dans le cadre de cette recommandation :

- Une analyse principale correspondant à l'analyse des données au moment de la fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord (*VE analysis 1*),
- Une deuxième analyse correspondant à l'analyse des données au moment de la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud (*VE analysis 2*),
- Une troisième analyse correspondant à l'analyse des données au moment de la fin de la saison 2 dans l'hémisphère nord (*VE analysis 3*). Pour les participants de l'hémisphère nord, les résultats sont basés sur 2 saisons complètes alors que pour les participants de l'hémisphère sud, les résultats incluent une saison complète et un suivi jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord.

A noter que le risque alpha est ajusté par la méthode de Wang Tsiatis pour les analyses *VE analysis 2 et 3*.

Les résultats de l'analyse *VE analysis 3* ont été scindés en deux parties :

- Analyse cumulant les résultats sur deux saisons, correspondant aux résultats de la saison 1 + 2, **sans rappel**, jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (*VE3* dose unique),
- Analyse de l'efficacité d'un **rappel annuel** (saison 1 + 2) jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (*VE3* rappel à un an)

Une quatrième analyse correspondant à l'analyse des données au moment de la fin de la saison 3, **dont les résultats ne seront disponibles qu'au deuxième semestre 2024**.

Le risque de survenue d'une MVRI associée au VRS lors de la première saison (critère de jugement principal) a été évalué à l'aide d'une estimation de la réduction du risque relatif de survenue de MVRI associées au VRS dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo (risque relatif RR, stratifié par tranches d'âges et par zones géographiques). Ainsi, l'efficacité vaccinale ou la réduction du risque relatif de survenue d'une MVRI associée au VRS est définie par :  $1 - RR$ . L'efficacité vaccinale sur la survenue de MVRI associées au VRS était démontrée si la limite inférieure de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% de l'efficacité vaccinale était supérieure à 20%. Une analyse supplémentaire de l'efficacité vaccinale à l'aide d'un modèle de régression de Cox stratifié selon la zone géographique et les tranches d'âges des sujets était aussi prévue au protocole.

La même méthodologie a été utilisée pour l'évaluation des critères secondaires d'efficacité. Lorsque l'analyse était réalisée sur plusieurs saisons épidémiques de VRS, l'analyse était stratifiée sur la saison, en plus de l'âge et de la zone géographique.

Des analyses en sous-groupes ont été réalisées : hémisphère (Nord/Sud), région (Amérique du Nord/Europe/Asie/hémisphère Sud), origine ethnique et sexe.

#### 4.1.2.3. Population d'étude

Les participants inclus répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Sujet adulte âgé de 60 ans et plus.

Les participants n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils présentaient les caractéristiques suivantes :

- Condition d'immunosuppression ou d'immunodéficience confirmée ou suspectée résultant d'une maladie (ex : maladie cancéreuse, infection par le VIH) ou d'un traitement immunosuppresseur/cytotoxique (ex : traitement des pathologies cancéreuses, prévention du rejet de greffe d'organe ou traitement des maladies auto-immunes)
- Maladie chronique sévère ou instable
- Antécédents de démence ou d'altération modérée ou sévère des fonctions cognitives
- Troubles neurologiques non contrôlés

La population d'analyse de l'efficacité clinique est à la population dite « mES (*modified exposed set*) et correspond aux sujets ayant reçu au moins une dose de l'intervention de l'étude et qui n'ont pas rapporté d'infection respiratoire aiguë dans les 15 jours suivant la vaccination.

#### 4.1.2.4. Résultats de l'étude

Le Tableau 9, présente les caractéristiques cliniques des participants inclus dans l'étude RSV OA=ADJ-006 (N= 24 966). Pour effectuer l'analyse de l'efficacité vaccinale, 6 participants ont été exclus de cette population en raison de l'apparition d'une infection respiratoire aiguë dans un délai de moins de 15 jours suivant la vaccination.

**Tableau 9. Caractéristiques des participants à l'étude RSV OA=ADJ-006**

	<b>Arexvy n=12 467</b>	<b>Placebo n=12 499</b>	<b>Total n=24 966</b>
Age moyen (ET) (années)	69,5 (6,5)	69,6 (6,4)	69,5 (6,5)
Tranche d'âge, n (%)			
≥65 ans	9 259 (74,3)	9 329 (74,6)	18 588 (74,5)
≥70 ans	5 504 (44,1)	5 519 (44,2)	11 023 (44,2)
≥80 ans	1 017 (8,2)	1 028 (8,2)	2 045 (8,2)
60–69 ans <sup>a</sup>	6 963 (55,9)	6 980 (55,8)	13 943 (55,8)

70–79 ans	4 487 (36,0)	4 491 (35,9)	8 978 (36,0)
<b>Sexe</b>			
Femmes, n (%)	6 488 (52,0)	6 427 (51,4)	12 915 (51,7)
Hommes, n (%)	5 979 (48,0)	6 072 (48,6)	12 051 (48,3)
<b>Origine ethnique, n (%)</b>			
Caucasien	9 887 (79,3)	9 932 (79,5)	19 819 (79,4)
Afro-Américain	1 064 (8,5)	1 101 (8,8)	2 165 (8,7)
Asiatique	953 (7,6)	956 (7,6)	1 909 (7,6)
Autre <sup>b</sup>	563 (4,5)	510 (4,1)	1 073 (4,3)
<b>Hémisphère</b>			
Hémisphère Nord, n (%)	11 496 (92,2)	11 522 (92,2)	23 018 (92,2)
Hémisphère Sud, n (%)	971 (7,8)	977 (7,8)	1 948 (7,8)
<b>Résidence, n (%)</b>			
Domicile	12 306 (98,7)	12 351 (98,8)	24 657 (98,8)
Etablissement de soins à long terme (EHPAD)	161 (1,3)	148 (1,2)	309 (1,2)
<b>Fragilité, n (%)<sup>c</sup></b>			
Fragile	189 (1,5)	177 (1,4)	366 (1,5)
Pré fragile	4 793 (38,4)	4 781 (38,3)	9 574 (38,3)
Non fragile	7 464 (59,9)	7 521 (60,2)	14 985 (60,0)
Non connu	21 (0,2)	20 (0,2)	41 (0,2)
<b>Indice de comorbidité Charlson*, n (%)<sup>d</sup></b>			
≤3 : Risque bas/moyen	8 235 (66,1)	8 368 (66,9)	16 603 (66,5)
>3 : Risque élevé	4 232 (33,9)	4 131 (33,1)	8 363 (33,5)
<b>Comorbidité d'intérêt, n (%)<sup>d</sup></b>			
≥1 comorbidité d'intérêt pré-existante	4 937 (39,6)	4 864 (38,9)	9 801 (39,3)
≥1 comorbidité cardiorespiratoire préexistante	2 496 (20,0)	2 422 (19,4)	4 918 (19,7)
≥1 comorbidité endocrine ou métabolique préexistante	3 200 (25,7)	3 236 (25,9)	6 436 (25,8)

a 25.5% de la population de l'étude est en dessous de 65 ans (n= 6378);

b Incluant natifs d'America, Alaska, Hawaii et d'autres îles du Pacific.

c Évalué selon le test de vitesse de marche, fragile – vitesse de marche <0.4 m/s ou pas en capacité de faire le test, pré-fragile, vitesse de 0.4–0.99 m/s ; en forme, participants avec une vitesse de marche ≥1 m/s ;

d Comorbidités d'intérêt: BPCO, asthme, maladie chronique respiratoire ou cardiaque, diabète type 1 ou type 2, insuffisance cardiaque chronique, maladie avancée rénale ou hépatique

\* L'indice de comorbidité de Charlson a pour objectif de prédire le risque de mortalité à 1 an en fonction des comorbidités du sujet. Il répertorie 19 comorbidités et chacune est associée à une pondération selon son association avec le risque de mortalité.

L'âge moyen de cette population d'étude est de 69,5 ans, et les personnes âgées de 65 ans et plus représentaient 74%. La majorité de cette population est composée de personnes provenant de l'hémisphère nord (92,2%), étant d'origine caucasienne et résidant à domicile (98,8%). Environ 60% des participants inclus ne présentaient pas de comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, maladie chronique respiratoire ou cardiaque, diabète type 1 ou type 2, insuffisance cardiaque chronique, maladie avancée rénale ou hépatique).

## Critère de jugement principal – maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS

### *Analyse principale analyse jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord (VE analysis 1)*

Au total, 24 960 participants ont été inclus dans l'analyse principale, 47 (0,2%) ont eu un épisode de **maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS** confirmé par RT-PCR survenu au moins 15 jours après l'administration du vaccin ou du placebo (**7** participants du groupe Arexvy et **40** participants du groupe placebo). L'efficacité vaccinale était de **83%** (**IC95% [58 ;94]**) après l'administration d'une dose unique de vaccin.

### *Analyse de la saison 1 jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud (VE analysis 2)*

A la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud, 24 967 participants ont été inclus dans l'analyse : 12 469 participants ont reçu le vaccin Arexvy et 12 498 participants ont reçu le placebo, soit 7 participants supplémentaires par rapport à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord. Lors de cette analyse, 57 (0,2%) participants avaient présenté un **épisode de MVRI associée au VRS** (10 participants du groupe RSVPref3 et 47 participants du groupe placebo), soit 10 cas supplémentaires par rapport à l'analyse d'efficacité 1. A l'issue de la première saison dans l'hémisphère sud, l'efficacité vaccinale sur la **prévention des MVRI associées au VRS** était de **79%** (**IC95% [58 ;91]**).

Les résultats de l'analyse *VE analysis 3* ont été (scindés en deux parties) :

- Analyse cumulant les résultats sur deux saisons, correspondant aux résultats de la saison 1 + 2, **sans rappel**, jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (*VE3* dose unique),
- Analyse de l'efficacité d'un **rappel annuel** (saison 1 + 2) jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (*VE3* rappel à un an)

### *Analyse cumulant les résultats sur deux saisons (saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 dose unique)*

Cette partie présente l'efficacité vaccinale estimée chez les participants qui ont reçu **une dose unique** du vaccin RSVPreF3 et qui ont été suivis jusqu'à la fin de la saison 2 dans l'hémisphère nord. L'analyse de l'efficacité sur 2 saisons a porté sur :

- Les données de la saison 1 de tous les participants ayant reçu la première dose (vaccin) (n = 12 469) ;
- Les données de la saison 2 des participants ayant reçu la deuxième dose (placebo) (n = 4991, parmi les 12 469 participants ayant reçu une dose de vaccin la première saison).

Les participants du groupe « RSVPreF3\_rappel annuel » contribuaient aux données de la saison 1 uniquement et ont été censurés dans l'analyse de l'efficacité d'une dose unique de vaccin.

Le nombre total de participants inclus dans cette analyse pour le calcul de l'efficacité vaccinale est de 24 967 participants : 12 469 pour le groupe Arexvy et 12 498 pour le groupe placebo (cf encadré vert, Figure 12).

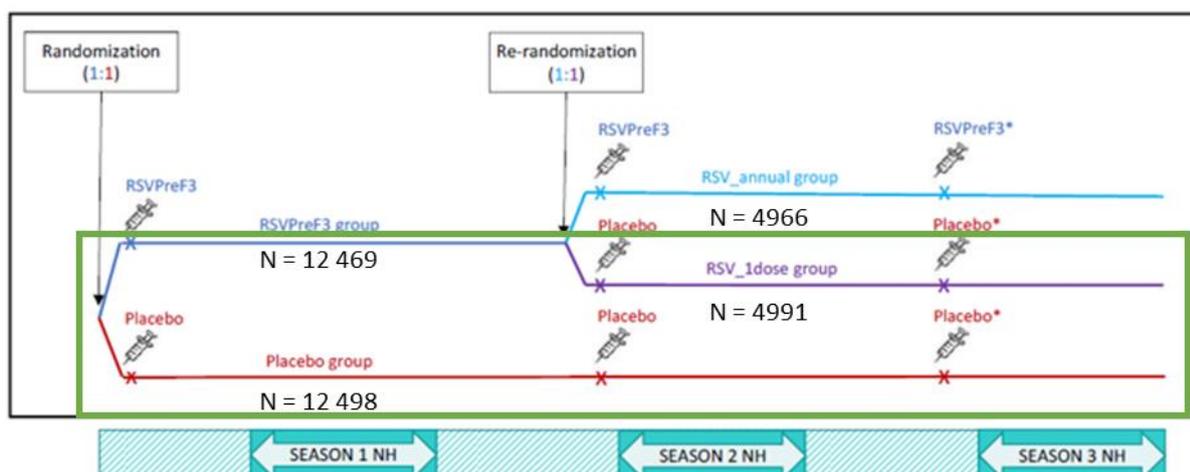


Figure 12. Schéma de l'étude – Analyse complémentaire cumulant les résultats sur plusieurs saisons (saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord).

A la fin de la saison 2, 169 (0,7%) participants ont eu un **épisode de MVRI associée au VRS** (30 participants du groupe RSVPreF3 et 139 participants du groupe placebo). A noter que parmi les 30 participants du groupe Arexvy présentant une MVRI associée au VRS, 10 appartiennent à la saison 1 et 20 appartiennent à la saison 2. Ainsi, sur les deux saisons où les participants ont reçu une dose unique de vaccin en saison 1, l'efficacité vaccinale a été estimée à de **67% (IC95% [48 ;80])** (Tableau 10).

Tableau 10. 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 % [IC95%] p<0,0001
	n	Temps (années)	n/T (/1000)	n	Temps (années)	n/T (/1000)	
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

*Analyse de l’efficacité d’un rappel annuel (saison 1 + 2 et jusqu’à la fin de la saison 2 de l’hémisphère nord) (VE3 rappel à un an)*

Cette partie présente l’efficacité vaccinale estimée chez les participants qui ont reçu un **rappel annuel** du vaccin Arexvy (deux doses) et qui ont été suivis jusqu’à la fin de la saison 2 dans l’hémisphère nord. L’analyse de l’efficacité d’une dose de rappel inclut 2 saisons (et non uniquement la saison 2 en rappel) et a porté sur :

- Les données de la saison 1 de tous les participants ayant reçu la première dose (vaccin) (n = 12 469) ;
- Les données de la saison 2 des participants ayant reçu la deuxième dose (vaccin) (n = 4966, parmi les 12 469 participants ayant reçu une dose de vaccin la première saison).

Les participants du groupe « RSVPreF3\_dose unique » contribuaient aux données de la saison 1 uniquement et sont censurés dans l’analyse de l’efficacité après une dose de rappel à un an.

Le nombre total de participants inclus dans cette analyse pour le calcul de l’efficacité vaccinale est de 24 967 participants : 12 469 pour le groupe Arexvy et 12 498 pour le groupe placebo (cf encadré vert, Figure 13).

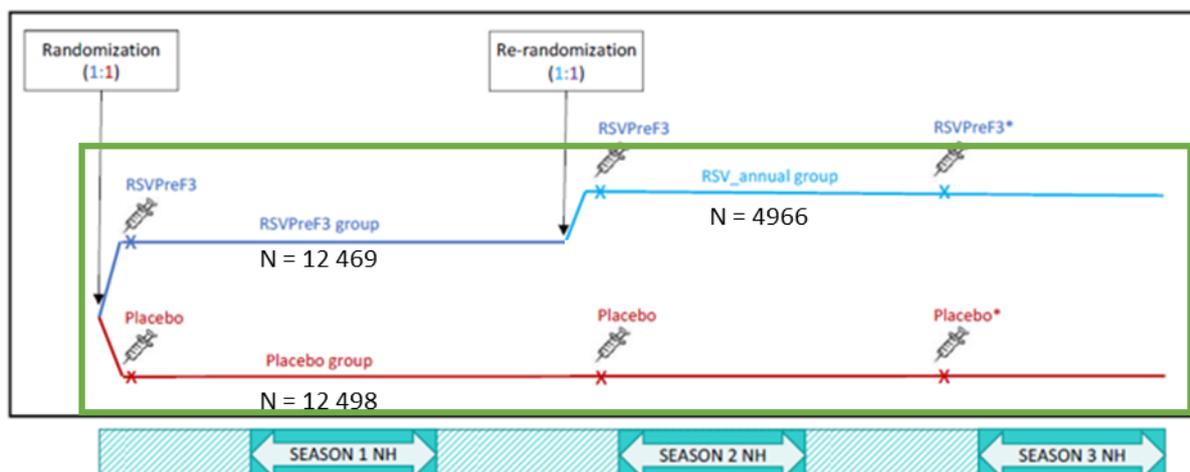


Figure 13. Schéma de l’étude – Analyse complémentaire cumulant les résultats sur plusieurs saisons (saison 1+2 avec rappel et jusqu’à la fin de la saison 2 de l’hémisphère

A la fin de la saison 2, 169 (0,7%) participants ont eu un **épisode de MVRI associée au VRS** (30 participants du groupe RSVPreF3 et 139 participants du groupe placebo). A noter que comme dans l'analyse complémentaire d'une dose unique de vaccin, 30 participants présentent une MVRI associée au VRS dont 10 appartiennent à la saison 1 et 20 appartiennent à la saison 2. L'efficacité vaccinale sur la prévention des MVRI associées au VRS, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, a été estimée à **67% (IC95% [48 ;80])** (Tableau 11).

**Tableau 11. Efficacité vaccinale d'Arexvy sur la prévention des MVRI associées au VRS confirmées par RT-PCR, après un rappel annuel de vaccin RSVPreF3 dans l'étude RSV OA=ADJ-006 à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord.**

	Arexvy (RSVPref3_rappel annuel) N=12469			Placebo N=12498			Efficacité vaccinale
	n	Temps (années)	n/T (/1000)	n	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>MVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR)</b>	30	14660,5	2,0	139	17269,0	8,0	67,12 [48,09 ; 80,00] p<0,0001

### Critères de jugements secondaires

Pour rappel, les critères de jugements secondaires sont :

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par sous type A ou B,
- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par tranches d'âges,
- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction des comorbidités,
- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction du statut de fragilité,
- MVRI sévères associée au VRS,
- IRA associée au VRS.

*Analyse principale analyse jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord (VE analysis 1)*

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par sous type A ou B :

L'efficacité vaccinale a été estimée à 85% (IC95% [32 ;98]) pour les souches de VRS A (basée sur 14 cas) et à 81% (IC95% [49 ;94]) pour les souches de VRS B (basée sur 31 cas).

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par tranches d'âges :

L'efficacité vaccinale observée sur **la prévention des MVRI associées au VRS** a pu être évaluée dans toute les classes d'âge à l'exception des 80 ans et plus (en raison d'effectif trop faible) (Tableau 12 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Elle a été estimée à 83% (IC95% [55 ;95]) chez les personnes âgées de 65 ans et plus et 84% (IC95% [47 ;97]) chez les personnes âgées de 70 ans et plus.

Tableau 12. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction de l'âge sur la prévention des MVRI associées au VRS confirmé par RT-PCR, après l'administration d'une dose unique de vaccin dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – population mES

MVRI associées au VRS (confirmé par RT-PCR)	Arexvy N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Age</b>							
≥ 65 ans	5/9258	5098,7	1,0	29/9325	5132,1	5,7	82,72 [54,85;94,78] P<0,0001
≥ 70 ans	3/5503	3015,0	1,0	19/5515	3020,9	6,3	84,37 [46,91; 97,04] P=0,0008
≥ 80 ans	2/1016	551,4	3,6	3/1028	559,3	5,4	33,83 [-477,68; 94,47] P=0,9931
60-69 ans	4/6963	3850,8	1,0	21/6979	3836,4	5,5	80,96 [43,56; 95,25] P=0,0009
70-79 ans	1/4487	2463,6	0,4	16/4487	2461,6	6,5	93,81 [60,15; 99,85] P=0,0003

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction des comorbidités :

Chez les participants présentant au moins 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), 19 MVRI associée au VRS ont été identifiées (1 dans le groupe Arexvy et 18 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale a été estimée à 95% (IC95% [66 ;89]).

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction du statut de fragilité :

L'état de fragilité physique des participants a été évalué à l'inclusion avec un test de vitesse de marche. Sur la base du temps nécessaire pour parcourir la longueur de marche sélectionnée (3 ou 4 mètres), les participants ont été classés en sous-groupes fragiles, pré-fragiles ou non fragiles. L'efficacité vaccinale observée sur la **prévention des MVRI associées au VRS** était de 80% (IC95% [47 ;94]) chez les participants en sous-groupe non fragiles et de 93% (IC95% [53 ;100]) chez les participants pré-fragiles (Tableau 13). Les résultats n'étaient pas significatifs dans le sous-groupe de participants fragiles.

**Tableau 13. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction de l'état de fragilité des participants sur la prévention des MVRI associées au VRS confirmé par RT-PCR, après l'administration d'une dose unique de vaccin dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – population mES**

MVRI associées au VRS (confirmé par RT-PCR)	Arexvy N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Index de fragilité</b>							
<b>Fragile</b>	1/189	95,8	10,4	1/177	92,9	10,8	14,93 [-6638,67; 98,93] P=1;000
<b>Pré fragile</b>	1/47/92	2577,6	0,4	14/4778	2545,3	5,5	92,92 [53,44; 99,83] P=0,0009
<b>Non fragile</b>	5/7464	4182,7	1,2	25/7519	4208,5	5,9	79,95 [46,66; 94,00] P=0,0003

– MVRI sévères associée au VRS :

Concernant les **MVRI sévères associée au VRS**, 18 (0,07%) participants ont eu un épisode : 1 participant du groupe Arexvy et 17 participants du groupe placebo. L'efficacité vaccinale observée, basée sur la définition 1 (symptomatologie clinique <sup>6</sup>), était de 94% (IC95% [62 ; 100]). Il n'était pas possible de conclure sur l'efficacité vaccinale basée sur la définition 2 (soins de support), 4 cas (2 dans le groupe placebo et 2 dans le groupe Arexvy) répondant à cette définition, ont été rapportés (ces cas répondaient également à la définition 1).

IRA associée au VRS : Parmi les 122 (0,5%) participants ayant eu un **épisode d'infection respiratoire aiguë** associée au VRS : 27 participants étaient dans le groupe Arexvy et 95 participants dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale observée était de 72% (IC95% [56 ;82]).

<sup>6</sup>Définition 1 : symptomatologie clinique

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 :

- au moins 2 signes respiratoires inférieurs
- un épisode de MVRI évalué comme "sévère" par l'investigateur

Définition 2 : soins de supports

Présence d'une MVRI avec au moins un écouvillon positif associée au VRS détecté par RT-PCR et avec au moins l'un des critères suivants :

- Nécessité d'une supplémentation en oxygène
- Nécessité d'une thérapie par pression positive des voies respiratoires
- Nécessité d'autres types de ventilation mécanique

*Analyse de la saison 1 jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud (VE analysis 2)*

Les résultats de l'évaluation de l'efficacité vaccinale sur les critères de jugements secondaires sont présentés dans le Tableau 14, ci-dessous.

**Tableau 14. Résumé des résultats d'efficacité vaccinale d'Arexvy à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud (VE analysis 2) – population mES**

	<b>Arexvy (N=12 469)</b> n	<b>Placebo (N=12 498)</b> n	<b>Efficacité vaccinale</b> <b>Fin de saison 1 dans l'hémisphère sud –</b> <b>VE analysis 2</b>
<b>Prévention des MVRI associées au VRS confirmées par RT-PCR</b>	10	47	78,86 [57,61; 90,48] p<0,0001
<b>Type de VRS</b>			
<b>VRS-A</b>	2	14	85,78 [38,08; 98,43] p= 0,0041
<b>VRS-B</b>	8	32	75,16 [44,96; 90,11] p= 0,0002
<b>Age</b>			
<b>60-69 ans</b>	5	26	80,80 [49,18; 94,24] p=0,0002
<b>70-79 ans</b>	3	18	83,52 [43,56; 96,89] p= 0,0014
<b>&gt;80 ans</b>	2	3	NS en raison du faible nombre de sujets inclus et du faible nombre de cas de MVRI associées au VRS
<b>Comorbidités</b>			
<b>Risque Faible/moyen (score Charlson ≤ 3)</b>	4	27	84,99 [56,92; 96,18] p<0,0001
<b>Risque Elevé (score Charlson &gt;3)</b>	6	20	72,01 [27,62; 90,82] p=0,0056
<b>≥ 1 comorbidité d'intérêt* pré-existante</b>	4	24	83,81 [52,87; 95,92] p=0,0001
<b>Aucune comorbidités préexistante</b>	6	23	73,75 [33,67; 91,26] p= 0,0025
<b>Fragilité</b>			
<b>Fragile</b>	1	1	NS
<b>Pré fragile</b>	1	16	93,83 [60,26; 99,85] p=0,0003
<b>Non fragile</b>	8	30	73,32 [40,42; 89,43] p=0,0005

Prévention des infections respiratoires aiguës associées au VRS	40	111	64,20 [48,19; 75,71] p<0,0001
Prévention des MVRI sévères associées au VRS	1	19	94,74 [66,90; 99,87] p<0,0001

*Analyse cumulant les résultats sur deux saisons (saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 dose unique)*

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par sous type A ou B :

L'efficacité vaccinale observée sur la prévention des MVRI associées au VRS-A (basée sur 54 cas) a été estimée à 81% (IC95% [54 ;93]) et à 60% (IC95% [36 ; 76]) pour les MVRI associées au VRS-B (basée sur 114 cas).

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par tranches d'âges :

L'efficacité vaccinale observée sur la **prévention des MVRI associées au VRS** a pu être évaluée dans toute les classes d'âge à l'exception des 80 ans et plus (Tableau 15). Elle a été estimée à 61% (IC95% [39 ;76]) chez les personnes âgées de 65 ans et plus et 69% (IC95% [44 ;85]) chez les personnes âgées de 70 ans et plus.

**Tableau 15. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction de l'âge 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 à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord**

MVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR)	Arexvy N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Age</b>							
≥ 65 ans	25/9261	10862,3	2,3	100/9328	12917,6	7,7	61,17 [39,01 ; 76,11] p<0,0001
≥ 70 ans	13/5506	6419,5	2,0	65/5517	7614,9	8,5	69,30 [43,38 ;84,56] p<0,0001
≥ 80 ans	4/1017	1151,2	3,5	10/1028	1384,4	7,2	38,37 [-118,17; 86,14] p=0,6032
60-69 ans	17/6963	8243,0	2,1	74/6981	9654,1	7,7	65,36 [40,40 ; 80,93] p<0,0001
70-79 ans	9/4489	5268,3	1,7	55/4489	6230,4	8,8	74,89 [48,42 ; 89,15] p<0,0001

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction des comorbidités :

Chez les participants présentant au moins une comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, toute maladie respiratoire/pulmonaire chronique, diabète, insuffisance cardiaque chronique, maladie hépatique ou rénale avancée), où 88 MVRI associée au VRS ont été identifiées sur 2 saisons, l'efficacité vaccinale sur la **prévention de ces MVRI associées au VRS** a été estimée à 67% (IC95% [42 ;82]) (Tableau 16 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Chez les participants ne présentant aucune comorbidité, l'efficacité vaccinale observée était de 68% (IC95% [43 ;84]) (basée sur 81 cas).

Tableau 16. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction des comorbidités des participants 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 à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord

MVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR)	Arexvy N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Comorbidités préexistantes</b>							
<b>≥ 1 comorbidité d'intérêt*</b>	16/4983	5882,9	2,7	72/4919	6790,9	10,6	66,68 [41,82; 82,00] p<0,0001
<b>Aucune comorbidité pré-existante</b>	14/7486	8779,7	1,6	67/7579	10478,1	6,4	68,32 [42,71 ; 83,64] p<0,0001

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction du statut de fragilité :

L'efficacité vaccinale observée sur la **prévention des MVRI associées au VRS** était de 66% (IC95% [44 ;81]) chez les participants du sous-groupe « non fragiles » (selon un test de vitesse de marche réalisé à l'inclusion) et de 73% (IC95% [42 ;89]) chez les participants « pré-fragiles ». Les résultats n'étaient pas significatifs dans le sous-groupe de participants « fragiles ».

- MVRI sévères associée au VRS :

Au total, 55 (0,2%) participants ont eu un épisode de **MVRI sévère associée au VRS** (7 participants dans le groupe RSVPreF3 et 48 participants dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale observée sur la définition 1 (symptomatologie clinique) a été de 79% (IC95% [53 ;92]). Par ailleurs, seul un cas (contre 5 dans le groupe non vacciné) ayant nécessité le recours à des soins de support a été rapporté dans le groupe Arexvy. Il n'était pas possible de conclure sur la définition 2 (soins de support), car seulement 6 cas répondant à cette définition ont été rapportés (ces cas répondaient également à la définition 1).

- IRA associée au VRS :

Au total, 386 (1,5%) participants ont eu un **épisode d'infection respiratoire aiguë** associée au VRS : 94 participants du groupe Arexvy et 292 participants du groupe placebo. L'efficacité vaccinale cumulative observée était de 53% (IC95% [40 ;63]).

*Analyse de l'efficacité d'un rappel annuel (saison 1 + 2 et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 rappel à un an)*

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par sous type A ou B :

L'efficacité vaccinale observée sur la prévention des MVRI associées au VRS-A était de 56% (IC95% [17 ; 78]) (basée sur 61 cas) et au VRS-B de 72% (IC95% [53 ;85]) (basée sur 107 cas), après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois.

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR par tranches d'âges :

L'efficacité vaccinale observée sur la **prévention des MVRI associées au VRS**, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, a pu être évaluée dans toutes les classes d'âge à l'exception des 80 ans et plus (Tableau 17). Elle a été estimée à 66% (IC95% [46 ;80]) chez les personnes âgées de 65 ans et plus et 62% (IC95% [33 ;80]) chez les personnes âgées de 70 ans et plus.

**Tableau 17. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction de l'âge sur la prévention des MVRI associées au VRS confirmées par RT-PCR, après l'administration d'un rappel annuel de vaccin dans l'étude RSV OA=ADJ-006 à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord**

MVRI associées au VRS (confirmées par RT-PCR)	Arexvy (RSVPref3_rappel annuel) N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Age</b>							
≥ 65 ans	22/9261	10884,4	2,0	100/9328	12917,6	7,7	66,30 [45,87; 79,87] p<0,0001
≥ 70 ans	16/5506	6434,8	2,5	65/5517	7614,9	8,5	61,91 [32,97; 79,55] P=0,0003
≥ 80 ans	4/1017	1153,9	3,5	10/1028	1384,4	7,2	38,63 [-117,17; 86,19] NS
60-69 ans	14/6963	8225,6	1,7	74/6981	9654,1	7,7	71,57 [48,94; 85,24] p<0,0001
70-79 ans	12/4489	5280,9	2,3	55/4489	6230,4	8,8	66,21 [35,68; 83,63] P=0,0004

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction des comorbidités :

Chez les participants présentant au moins une comorbidité d'intérêt (BPCO, asthme, toute maladie respiratoire/pulmonaire chronique, diabète, insuffisance cardiaque chronique,

maladie hépatique ou rénale avancée), l'efficacité vaccinale sur **la prévention des MVRI associées au VRS**, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, a été estimée à 75% (IC95% [54 ;88]) (basée sur 84 cas) (Tableau 18 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Chez les participants ne présentant aucune comorbidité, l'efficacité vaccinale observée était de 59% (IC95% [29 ;77]) (basée sur 85 cas).

Tableau 18. Efficacité vaccinale d'Arexvy en fonction des comorbidités des participants sur la prévention des MVRI associée au VRS confirmées par RT-PCR, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin dans l'étude RSV OA=ADJ-006 à la fin de la deuxième saison dans l'hémisphère nord

MVRI associée au VRS (confirmée par RT-PCR)	Arexvy (RSVPref3_rappel annuel) N=12466			Placebo N=12494			Efficacité vaccinale % [IC95%] p
	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	n/N	Temps (années)	n/T (/1000)	
<b>Comorbidités préexistantes</b>							
<b>≥ 1 comorbidité d'intérêt*</b>	12/4983	5872,5	2,0	72/4919	6790,9	10,6	75,13 [53,57; 87,78] p<0,0001
<b>Aucune comorbidités pré-existante</b>	18/7486	8788,0	2,0	67/	10478,1	6,4	58,47 [28,83; 76,91] p=0,0007

- MVRI associée au VRS confirmée par RT-PCR en fonction du statut de fragilité :

L'efficacité vaccinale observée sur **la prévention des MVRI associées au VRS**, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, était de 62% (IC95% [39 ;76]) chez les participants en sous-groupe « non fragiles » et de 77% (IC95% [49 ;91]) chez les participants « préfragiles ». Les résultats n'étaient pas significatifs dans le sous-groupe de participants « fragiles ».

- MVRI sévères associée au VRS :

Au total, 55 (0,2%) participants ont eu un **épisode de MVRI sévère associée au VRS** confirmée (7 participants du groupe Arexvy et 48 participants du groupe placebo). L'efficacité vaccinale observée, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, basée sur la définition 1 (symptomatologie clinique), était de 79% (IC95% [53 ;92]). Il n'était pas possible de conclure sur l'efficacité vaccinale basée sur la définition 2 (soins de support), car seulement 5 cas répondant à cette définition ont été rapportés (ces cas répondaient également à la définition 1).

- IRA associée au VRS :

Au total, 372 (1,5%) participants ont eu un **épisode d'infection respiratoire aiguë** associée au VRS : 80 participants du groupe Arexvy et 292 participants du groupe placebo. L'efficacité vaccinale observée, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, était de 60% (IC95% [49 ;70]).

## Critères de jugements exploratoires

### *Analyse principale analyse jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord (VE analysis 1)*

La **réduction des hospitalisations** était un critère exploratoire, l'étude n'ayant pas été construite pour cet objectif. Les données disponibles à ce jour rapportent 5 hospitalisations dans le bras placebo versus une hospitalisation dans le bras Arexvy. La réduction du risque de survenue d'hospitalisation chez les participants ayant eu une infection associée au VRS n'a pas été estimée compte-tenu de ces effectifs faibles.

L'efficacité vaccinale contre la **prévention des complications respiratoires** a été évaluée à titre exploratoire. Au total, 10 participants ont eu des complications liées à une infection respiratoire aigüe associée au VRS (confirmé par RT-PCR) : 1 participants du groupe Arexvy et 9 participants du groupe placebo. L'efficacité vaccinale observée sur la prévention des complications était de 89% (IC95% [20 ;100]). A noter que toutes les complications observées étaient des complications respiratoires parmi lesquelles la pneumonie, l'exacerbation de BPCO et la bronchite bactérienne.

### *Analyse de la saison 1 jusqu'à la fin de la saison 1 dans l'hémisphère sud (VE analysis 2)*

Les résultats de l'analyse *VE analysis 2*, concernant les critères exploratoires n'ont pas été communiqués à la HAS.

### *Analyse cumulant les résultats sur deux saisons (saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 dose unique)*

La **réduction du risque de survenue d'hospitalisation** chez les participants ayant eu une infection associée au VRS au cours des deux saisons cumulées et après l'administration d'une dose unique n'a pas pu être démontrée compte tenu du faible nombre de cas (une hospitalisation dans le groupe Arexvy dose unique et 5 dans le groupe placebo).

L'efficacité vaccinale contre la **prévention des complications respiratoires** a été évaluée. Au total, 42 participants ont eu des complications liées à une infection respiratoire aigüe associée au VRS (8 participants du groupe Arexvy et 34 participants du groupe placebo). L'efficacité vaccinale observée était de 67% (IC95% [28 ;87]) sur la prévention des complications.

### *Analyse de l'efficacité d'un rappel annuel (saison 1 + 2 et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 rappel à un an)*

La **réduction du risque de survenue d'hospitalisation** chez les participants ayant eu une infection associée au VRS, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois, n'a pas été évaluée compte tenu du faible nombre de cas (5 hospitalisations dans le groupe RSVPreF3\_rappel annuel).

L'efficacité vaccinale contre la **prévention des complications respiratoires** a été évaluée, après l'administration d'une dose de rappel de vaccin à 12 mois. Au total, 43 participants ont eu des complications liées à une infection respiratoire aigüe associée au VRS : 9 participants

du groupe Arexvy et 34 participants du groupe placebo. L'efficacité vaccinale sur la prévention des complications a été estimée de 63% (IC95% [20 ; 85]).

## Synthèse des résultats de l'efficacité vaccinale dans les différentes analyses

Les principaux résultats de l'étude OA=ADJ-006 observés à la fin de la deuxième saison épidémique de VRS, après l'administration d'une dose unique de RSVPreF3 lors de la première saison ou après à l'administration d'une dose puis d'un rappel à 12 mois d'Arexvy sont présentés dans le Tableau 19, pour le critère de jugement principal et dans le Tableau 20 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, pour les critères de jugements secondaires et hors protocole.

Tableau 19. 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
Critères d'évaluation	MVRI associées au VRS			
Nombre d'infections rapportées (n)	47	57	169	169
Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%])	83% [58 ;94]	79% [58 ;91]	67% [48 ;80]	67% [48 ;80]

Tableau 20. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Arexvy dans l'étude RSV OA=ADJ-006 – Critère de jugements secondaires et exploratoires

Critère d'évaluation	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)
<b>Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC95%]) en prévention des MVRI associées au VRS</b>				
Type de VRS				
VRS-A	85% [32 ;98]	86% [38 ;98]	81% [54 ;93]	55% [16 ;78]
VRS-B	81% [49 ;94]	75% [45 ;90]	60% [36 ;76]	72% [53 ;85]

<b>Age</b>				
≥ 65 ans	83% [55 ;95]	Données non transmises	61% [39 ;76]	66% [46 ;80]
60-69 ans	81% [44 ;95]	81% [49 ;94]	65% [40 ;81]	72% [49 ;85]
70-79 ans	94% [61 ;100]	84% [44 ;97]	75% [48 ;89]	66% [36 ;84]
>80 ans	Non évalué			
<b>Comorbidités</b>				
>1 comorbidité d'intérêt	95% [66 ;100]	84% [53 ;96]	67% [42 ;82]	75% [54 ;88]
Aucune comorbidité	73% [30 ;91]	74% [34 ;91]	68% [43 ;84]	59% [29 ;77]
<b>Fragilité</b>				
Fragile	Non évalué			
Pré fragile	93% [53 ;100]	94% [60 ;100]	73% [42 ;89]	77% [49 ;91]
Non fragile	80% [47 ;94]	74% [40 ;89]	66% [44 ;80]	62% [39 ;77]
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des IRA associées au VRS</b>				
	72% [56 ;82]	64% [48 ;76]	53% [40 ;63]	60% [49 ;70]
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des MVRI sévères associées au VRS</b>				
	94% [62 ;100]	95% [67 ;100]	79% [53 ;92]	79% [53 ;92]
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des hospitalisations</b>				
	Non évalué			
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des complications respiratoires</b>				
	89% [20 ;100]	Données non transmises	67% [28 ;87]	63% [20 ; 85]

Les populations cibles de cette recommandation telles que définies dans la note de cadrage sont :

- Des adultes âgés de **60-64 ans ayant des facteurs de risque** de complications graves en cas d'infection (personnes immunodéprimées, présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque ...),
- Les sujets âgés de **65 et plus**, avec ou sans comorbidités,

Pour rappel les critères de jugement définis dans la note de cadrage étaient l'efficacité vaccinale :

- contre les infections des voies respiratoires inférieures sévères (pneumonie), ou des complications liées aux infections VRS, nécessitant une consultation médicale

ambulatoire ou un passage aux urgences ou une hospitalisation (conventionnelle ou en soins critiques),

- contre les décès imputables à une pneumonie à VRS,
- contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS,
- sur la réduction de la transmission du VRS : impact sur l'incidence des cas de VRS,
- persistance de l'efficacité vaccinale (durée de protection après une vaccination)

L'efficacité vaccinale du vaccin Arexvy a été évaluée **sur le critère de jugement principal suivant : maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmée par RT-PCR**. Les définitions de MVRI associées au VRS (incluant également les MVRI sévères) et d'IRA-VRS utilisées dans l'étude clinique RSV OA=ADJ-006 sont différentes des définitions de cas d'infection à VRS et 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 participants, 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.

L'efficacité vaccinale sur la maladie **des voies respiratoires inférieures associée au VRS** confirmé par RT-PCR était de **83% (IC95% [58 ;94])** après l'administration d'une dose unique de vaccin (analyse principale). Au cours des différentes analyses effectuées (analyse principale, *VE analysis 2* et *VE3* dose unique), les estimations de l'efficacité vaccinale variaient de 83 % (IC95% [58 ;94]) à 67% (IC95% [48 ;80]). Aucune différence significative ne peut être identifiée entre ces estimations effectuées à différentes périodes de l'étude. L'efficacité vaccinale après une dose de rappel a été estimée à 67% (IC95% [48 ;80]) et ne différait pas des estimations d'efficacité vaccinale après une dose unique de vaccin. Le même nombre de MVRI associées au VRS en saison 2 (n=20) a été notifié, que les participants aient reçu ou non une dose supplémentaire de vaccin Arexvy en saison 2.

Concernant les estimations de l'efficacité vaccinale sur les critères de jugement secondaires, l'efficacité vaccinale par séro groupe (VRS A et VRS B) a pu être évaluée et variait de 86% (IC95% [38 ;98]) à 60% (IC95% [36 ;76]). A noter que l'efficacité vaccinale de rappel en prévention des MVRI dues au VRS-A estimée semblait être plus faible (55% (IC95% [16 ;78])), bien qu'aucune différence significative ne puisse être rapportée. L'efficacité vaccinale par classe d'âge (60-69 ans, 70-79 ans et >80 ans), n'a pas été évalué chez les participants les plus âgés (>80 ans). Dans les deux autres classes d'âge, les estimations variaient de 65% à 94%, sans différence significative. Concernant l'évaluation de l'efficacité vaccinale chez les personnes présentant 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, les estimations étaient similaires à celles observées sur l'ensemble de la population d'étude. Des observations semblables à l'efficacité vaccinale en prévention des MVRI associées au VRS ont été relevées pour l'estimation de l'efficacité vaccinale en prévention des IRA-VRS. Le dernier critère de jugement secondaire de l'étude RSV OA=ADJ-006 portait sur les MVRI sévères associées au VRS mais n'entraînant pas d'hospitalisation. L'efficacité vaccinale a pu être évaluée uniquement sur la définition 1 (symptomatologie clinique). Elle était comprise entre

79% (IC95% [53 ;92]) et 94% (IC95% [62 ;100]), sans différence significative entre les analyses (incluant également l'analyse d'une dose de rappel). Il n'était pas possible de conclure sur l'efficacité vaccinale fondée sur la définition 2 (soins de support).

Concernant les estimations de l'efficacité vaccinale sur les critères exploratoires, l'efficacité vaccinale du vaccin Arexvy en prévention des hospitalisations n'a pas pu être estimée du fait du faible nombre d'hospitalisation. Enfin, l'efficacité vaccinale en prévention des complications respiratoires a été étudiée au cours des analyses principales, analyses complémentaires (saison 1+2) et dans l'analyse d'une dose de rappel et étaient respectivement estimées à 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%, plus basses que celles des autres critères d'évaluation.

Lorsque l'efficacité vaccinale a été évaluée spécifiquement chez les participants de 65 ans et plus, les observations étaient similaires à celles effectuées sur l'ensemble de la population de l'étude.

L'étude RSV OA =ADJ-006 ne répond pas aux questions d'intérêt suivantes validées au moment du cadrage à savoir : évaluation de l'efficacité de ce vaccin contre le fardeau hospitalier porté par les infections VRS, contre les décès imputables à une pneumonie à VRS et contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS chez l'adulte de plus de 60 ans. De plus, les populations présentant 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.

### 4.1.3. Vaccin Abrysvo (RSVpref) – Pfizer

#### 4.1.3.1. Présentation de l'étude

L'efficacité clinique (*vaccine efficacy*) du vaccin Abrysvo (RSVpref), développé par le laboratoire Pfizer, a été évaluée dans l'étude RENOIR (étude C3671013). Cette dernière est une étude de phase III, multicentrique, randomisée (ratio d'allocation 1 :1), en double aveugle et en groupes parallèles. L'objectif de cette étude était de démontrer la supériorité de la vaccination avec une dose de RSVpref (*RSV prefusion F protein-based*) par rapport au placebo en termes d'incidence d'infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS (IVRI-VRS) chez des participants adultes âgés de 60 ans et plus. La durée de l'étude s'étend sur deux saisons de VRS + 4 semaines (date de la dernière visite) à compter du 31 août 2021 (date du premier participant inclus dans l'étude).

Le critère de jugement principal de cette étude est :

- Nombre total de premières **IVRI-VRS**, définies comme des infections respiratoires aiguës (IRA) avec au moins **2 symptômes**, parmi les 5 symptômes présentés ci-dessous, et confirmées par écouvillonnage nasal (test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA) pendant la première saison de VRS

Liste des 5 symptômes de l'IRA :

- 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)

Dans l'amendement 2 du protocole d'étude (23/03/2023), soit 7 mois après le début du recrutement du premier participant, un deuxième critère de jugement principal a été ajouté et défini comme suit :

- Nombre total de premières **IVRI-VRS**, définies comme des infections respiratoires aiguës (IRA) avec au moins **3 symptômes**, parmi les 5 symptômes présentés ci-dessus, et confirmées par écouvillonnage nasal (test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA) pendant la première saison de VRS

Les critères de jugements secondaires de cette étude sont :

- Nombre total de premières **IVRI-VRS** (IVRI-VRS  $\geq$  2 symptômes ou IVRI-VRS  $\geq$  3 symptômes, cf définition ci-dessus) **sévères** pendant la première saison de VRS avec l'un des 3 critères décrits ci-après
  - o Hospitalisation due à l'IVRI-VRS
  - o Supplémentation en oxygène nouvelle ou accrue
  - o Ventilation mécanique nouvelle ou accrue (y compris la ventilation en pression positive continue)
- Nombre total de premières IRA dues au VRS (**IRA-VRS**) à partir de J15 (J1 étant la vaccination) définies comme une infection avec au moins **1 symptôme** qui dure plus d'un jour (cf liste ci-dessous) et confirmées par écouvillonnage nasal (test RT-PCR dans les 7 jours suivant la déclaration des symptômes de l'IRA) pendant la première saison de VRS :
  - Maux de gorge nouveaux ou accrus
  - Toux nouvelle ou accrue
  - Congestion nasale nouvelle ou accrue
  - Écoulement nasal nouveau ou accru
  - Respiration sifflante nouvelle ou accrue
  - Production nouvelle ou accrue d'expectorations

- Essoufflement nouveau ou accru

#### 4.1.3.2. Analyses

Conformément au protocole, les analyses sont :

- Une analyse intermédiaire conduite après l'observation d'au moins 29 IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes parmi les participants de la population d'efficacité évaluable. Cette analyse devenait l'analyse principale si :
  - Le nombre de cas évaluables d'IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes était  $\geq 59$  (nombre de cas ciblés par l'étude). Dans ce cas, l'objectif principal était démontré si la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% (IC95%) pour l'efficacité vaccinale contre les IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes était supérieur à 20%,
  - Le nombre de cas évaluables d'IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes était compris entre 29 et 58 et que la borne inférieure de l'IC ajusté avec la méthode de Pocock pour l'efficacité vaccinale contre les IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes était supérieur à 20%.

Dans cette analyse intermédiaire, l'efficacité clinique était évaluée pour les IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes (deuxième critère de jugement principal) et pour les IVRI-VRS sévères (critère de jugement secondaire) si un nombre total de cas évaluables respectivement de 15 (IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes) et de 12 (IVRI-VRS sévères) était observé.

- Une analyse de fin de saison 1, conduite à la fin de la première saison de VRS. La période d'étude de la saison 1 s'étend de la date du 31/08/2021 (date à laquelle le premier participant est inclus) au 14/07/2022 (« cutoff date »)
- Une analyse des deux saisons, conduite lorsque tous les participants terminent l'étude, incluant les deux saisons VRS.

Pour ces trois analyses (analyse principale, analyse de fin de saison 1 et analyse des deux saisons), l'efficacité vaccinale était déterminée à partir du rapport de risque, soit le nombre total de premières IVRI-VRS (avec  $\geq 2$  symptômes, ou  $\geq 3$  symptômes, ou sévères) dans le groupe vaccinés (Abrysvo) par rapport au groupe placebo. L'efficacité vaccinale et son intervalle de confiance approprié (IC95% ou IC ajusté avec la méthode de Pocock) ont été estimés selon un test binomial exact. Une procédure de tests statistiques hiérarchiques a été prévue au protocole pour contrôler l'inflation du risque alpha au seuil bilatéral  $\alpha=0,05$  pour les critères de jugements d'efficacité principaux et secondaire hiérarchisé. Au total, 3 hypothèses sont testées successivement (la significativité statistique devait être atteinte pour passer à l'hypothèse suivante) :

- Efficacité vaccinale  $> 20\%$  contre la première IVRI-VRS avec au moins 2 symptômes ;
- Efficacité vaccinale  $> 20\%$  contre la première IVRI-VRS avec au moins 3 symptômes ;
- Efficacité vaccinale  $> 20\%$  contre la première IVRI-VRS sévères au cours de la première saison de VRS.

Des analyses en sous-groupe selon l'âge (60-69, 70-79 et  $\geq 80$  ans) et selon le niveau de risque (avec ou sans affections cardiorespiratoires chroniques) étaient prévues au protocole.

Des analyses complémentaires comprenant d'autres critères secondaires ont été également prévues au protocole :

- Nombre total de premières IRA dues au VRS (IRA-VRS) pendant la deuxième saison de VRS et pendant les 2 saisons de VRS
- Nombre de premières IRA dues au VRS (IRA-VRS) à partir de J15 pendant la deuxième saison de VRS et pendant 2 saisons de VRS
- Nombre de premières IVRI dues au VRS avec au moins 2 symptômes ou au moins 3 symptômes à partir de J15 pendant 2 saisons de VRS
- Nombre de premières IVRI dues au VRS avec au moins 2 symptômes ou au moins 3 symptômes pendant la deuxième saison de VRS
- Nombre de premières IVRI sévères dues au VRS à partir de J15 pendant 2 saisons de VRS
- Nombre de premières IVRI sévères dues au VRS pendant la deuxième saison de VRS

Les résultats des analyses principale et de fin de saison 1 ont été mis transmis à la HAS et sont présentés dans la partie résultats. En revanche, les résultats de l'analyse des deux saisons VRS et des analyses complémentaires n'étaient pas disponibles lors de la rédaction de cette recommandation. Cependant, une analyse préliminaire des résultats de la saison 2 a été mise à disposition par le laboratoire.

Dans l'étude RENOIR, deux sous-études portant sur les données de revaccination sont prévues au protocole :

- Sous-étude A : les participants ayant reçu le vaccin Abrysvo au cours de l'étude principale étaient de nouveau randomisés pour recevoir une nouvelle dose d'Abrysvo ou de placebo environ 2 ans après la première administration.
- Sous-étude B : les participants ayant reçu le vaccin Abrysvo au cours de l'étude principale étaient de nouveau randomisés pour recevoir une nouvelle dose d'Abrysvo ou de placebo environ 1 an après la première administration.

Les résultats de ces sous-études sont prévus au second semestre 2025 ils n'ont donc pas été transmis à la HAS dans le cadre de la présente recommandation.

#### 4.1.3.3. Population de l'étude

Les participants inclus répondaient aux critères d'inclusion suivants :

- Participants âgés de 60 ans et plus (non en âge de procréer)
- Participants en bonne santé et participants présentant une maladie préexistante stable

Les participants n'étaient pas inclus dans l'étude s'ils présentaient les caractéristiques suivantes :

- Antécédent d'évènement indésirable grave à un vaccin ou réaction allergique grave à tout composant du vaccin ou à tout autre vaccin.
- Diathèse hémorragique ou état associé à un saignement prolongé qui, de l'avis de l'investigateur, contre-indiquerait l'injection intramusculaire.

- Trouble chronique grave, y compris tumeur maligne métastatique, insuffisance rénale terminale avec ou sans dialyse, maladie cardiaque cliniquement instable, ou tout autre trouble qui, de l'avis de l'investigateur, excluait la participation à l'étude.
- Participants immunodéprimés (immunodéficience connue ou suspectée).
- Autre condition médicale ou psychiatrique, y compris des idées/comportements suicidaires récents (au cours de l'année précédant l'inclusion) ou actuels.
- Participants recevant un traitement systémique chronique avec une thérapie immunosuppressive (agents cytotoxiques, anticorps monoclonaux, corticostéroïdes systémiques ou radiothérapie), dans les 60 jours précédant l'administration du vaccin ou dont l'administration était prévue au cours de l'étude. A noter que :
  - Un traitement à court terme par corticostéroïdes systémiques (moins de 14 jours) était autorisé seulement si les participants avaient interrompu la corticothérapie au moins 28 jours avant l'administration du vaccin.
  - Les corticostéroïdes inhalés/nébulisés, intra-articulaires, intra-bursales ou topiques étaient autorisés.
  - Les participants atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) ou d'asthme pouvaient être inclus si les corticostéroïdes chroniques ne dépassaient pas une dose équivalente à 10 mg/jour de prednisone.
- Participants ayant reçu des produits sanguins ou plasmatiques ou des immunoglobulines dans les 60 jours précédant l'administration du vaccin.
- Vaccination antérieure avec un vaccin homologué ou expérimental contre le VRS ou vaccination prévue pendant la participation à l'étude.

Les populations d'analyses (analyse principale et analyse de fin de saison 1) incluses dans l'étude de l'efficacité clinique sont présentées dans le Tableau 21 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** La population d'efficacité dite « mITT » (*modified Intent To Treat*), correspond à tous les participants randomisés et ayant reçu le vaccin de l'étude. La population d'efficacité évaluable correspond à tous les participants :

- Éligibles à l'étude,
- Ayant reçu le vaccin qui leur avait été assigné lors de la randomisation (Abrysvo ou placebo),
- Avec une durée de suivi de 15 jours minimum post-vaccination,
- Sans déviation majeure au protocole avant la date d'apparition des symptômes d'IRA ou d'IVRI confirmé par test PCR.

Les analyses de l'efficacité vaccinale ont été réalisées sur la population d'efficacité évaluable.

Tableau 21. Etude RENOIR – Présentation des populations d’analyses de l’efficacité

	Groupes (tels que randomisés)		
	Abrysvo n (%)	Placebo n (%)	Total n (%)
<b>Nombre de sujets</b>			
<b>Analyse principale</b>			
Randomisés	17197	17186	34383
Population d’efficacité mITT	16999 (98,8)	16988 (98,8)	33987 (98,8)
Exclus de la population d’efficacité mITT	198 (1,2)	198 (1,2)	396 (1,2)
<b>Raison de l’exclusion</b>			
N’a pas reçu le vaccin de l’étude	49 (0,3)	50 (0,3)	99 (0,3)
Vacciné après la date du gel de base (08/07/2022)	149 (0,9)	148 (0,9)	297 (0,9)
Population d’efficacité évaluable	16306 (94,8)	16308 (94,9)	32614 (94,9)
Exclus de la population d’efficacité évaluable	891 (5,2)	878 (5,1)	1769 (5,1)
<b>Raison de l’exclusion</b>			
Non éligible à cette étude	42 (0,2)	41 (0,2)	83 (0,2)
N’a pas reçu le vaccin de l’étude	49 (0,3)	50 (0,3)	99 (0,3)
A reçu le vaccin mais non randomisé	112 (0,7)	110 (0,6)	222 (0,6)
A reçu plusieurs vaccins en raison d’une inclusion dans différents sites	109 (0,6)	104 (0,6)	213 (0,6)
Durée de surveillance de l’efficacité de moins de 15 jours (<14 après vaccination)	693 (4,0)	687 (4,0)	1380 (4,0)
Autre violation majeure au protocole avant date de déclaration des symptômes d’une IRAS	72 (0,4)	68 (0,4)	140 (0,4)
<b>Analyse de fin de saison 1</b>			
Randomisés	18488	18479	36967
Population d’efficacité mITT	18437 (99,7)	18426 (99,7)	36863 (99,7)
Exclus de la population d’efficacité mITT	51 (0,3)	53 (0,3)	104 (0,3)
Population d’efficacité évaluable	18058 (97,7)	18076 (97,8)	36134 (97,7)

<b>Exclus de la population d'efficacité évaluable</b>	430 (2,3)	403 (2,2)	833 (2,3)
<b>Raison de l'exclusion</b>			
<b>Non éligible à cette étude</b>	50 (0,3)	48 (0,3)	98 (0,3)
<b>N'a pas reçu le vaccin de l'étude</b>	51 (0,3)	53 (0,3)	104 (0,3)
<b>A reçu le vaccin mais non randomisé</b>	226 (1,2)	221 (1,2)	447 (1,2)
<b>A reçu plusieurs vaccins en raison d'une inclusion dans différents sites</b>	223 (1,2)	215 (1,2)	438 (1,2)
<b>Durée de surveillance de l'efficacité de moins de 15 jours (&lt;14 après vaccination)</b>	87 (0,5)	77 (0,4)	164 (0,4)
<b>Autre violation majeure au protocole avant date de déclaration des symptômes d'une IRA-VRS</b>	95 (0,5)	84 (0,5)	179 (0,5)

#### 4.1.3.4. Résultats de l'étude

### Critères de jugements principaux - IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes et IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes

#### *Analyse principale*

Au total, 32 614 participants ont été inclus dans l'analyse principale. Les caractéristiques démographiques des participants sont présentées dans le Tableau 22. Les groupes Abrysvo et placebo ont été répartis de manières comparables pour toutes les caractéristiques mentionnées. Dans le groupe Abrysvo, la moitié des participants avaient un âge inférieur ou égale à 67 ans et 49% ne présentaient aucun facteur de risque. Parmi ceux présentant au moins un facteur de risque, 6% présentaient une BPCO (dont la dose de traitement ne dépassait pas à 10 mg/jour de prednisone) et 2% étaient atteint d'une insuffisance cardiaque congestive.

Tableau 22. Caractéristiques démographiques des participants (analyse principale)

	Groupes vaccinés (tels que randomisés)		Total (N=32614) n (%)
	Abrysvo (N=16306) n (%)	Placebo (N=16308) n (%)	
<b>Sexe</b>			
Hommes	8800 (51,1)	8601 (50,4)	17401 (50,8)
Femmes	8415 (48,9)	8468 (49,6)	16883 (49,2)
<b>Âge à la vaccination</b>			
<60 ans	1 (<0,1)	0	1 (<0,1)
60 à 69 ans	10756 (62,5)	10680 (62,6)	21436 (62,5)
70 à 79 ans	5488 (31,9)	5431 (31,8)	10919 (31,8)
≥80 ans	970 (5,6)	958 (5,6)	1928 (5,6)
Moyenne (SD)	68,3 (6,14)	68,3 (6,18)	68,3 (6,16)
Médiane	67,0	67,0	67,0
(Min - max)	(59-95)	(60-97)	(59-97)
<b>Facteurs de risque</b>			
Avec ≥1 facteur de risque	8867 (51,5)	8831 (51,7)	17698 (51,6)
Consommation actuelle de tabac	2642 (15,3)	2571 (15,1)	5213 (15,2)
Diabète	3224 (18,7)	3284 (19,2)	6508 (19,0)
Maladie pulmonaire	1956 (11,4)	2040 (12,0)	3996 (11,7)
Maladie cardiaque	2221 (12,9)	2233 (13,1)	4454 (13,0)
Maladie hépatique	335 (1,9)	329 (1,9)	664 (1,9)
Maladie rénale	502 (2,9)	459 (2,7)	961 (2,8)
Avec ≥1 maladie chronique cardio-pulmonaire	2595 (15,1)	2640 (15,5)	5235 (15,3)
Asthme	1541 (9,0)	1508 (8,8)	3049 (8,9)
BPCO	1012 (5,9)	1080 (6,3)	2092 (6,1)
Insuffisance cardiaque congestive	293 (1,7)	307 (1,8)	600 (1,8)
Sans facteur de risque	8348 (48,5)	8238 (48,3)	16586 (48,4)

Un total de 44 (0,1%) premières **IVRI-VRS (avec ≥ 2 symptômes)** ont été rapportées (33 dans le groupe placebo et 11 dans le groupe Abrysvo) parmi les 32 624 participants (Figure 14). L'efficacité vaccinale a été estimée à **67% (IC96,66% [29 ;86])** (Tableau 23 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Elle a été estimée à 89% (IC96,66% [11 ;100]) pour les souches de

VRS A (basée sur 10 cas), et à 57% (IC96,66% [ -1 ;83]) pour les souches de VRS B (basée sur 33 cas).

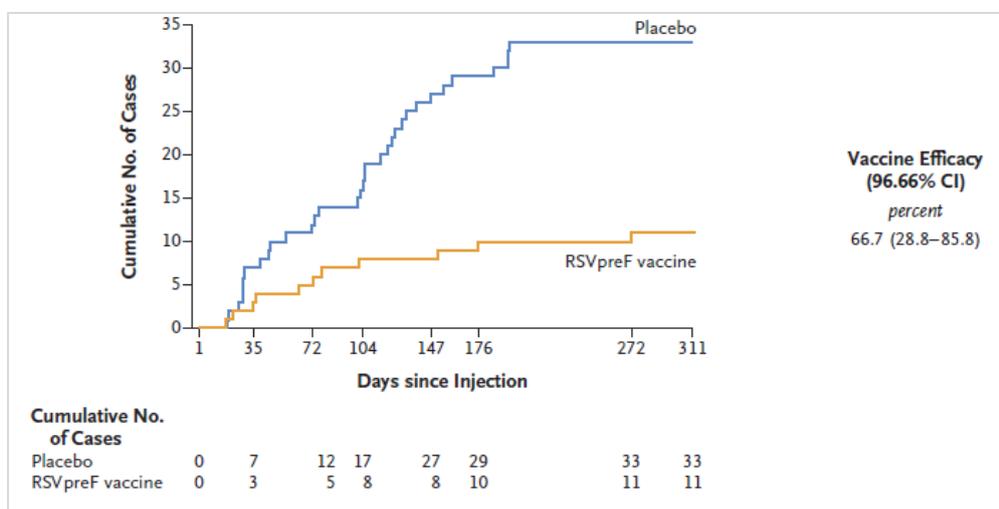


Figure 14. Étude RENOIR – IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes (critère de jugement principal ; population d'efficacité évaluable, analyse principale)

Tableau 23. Estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo contre les premières IVRI-VRS (avec ≥ 2 symptômes) - population d'efficacité évaluable

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)						VE = 1 - Risk Ratio (96.66% CI) <sup>e</sup>	
	RSVpreF 120 µg (N <sup>a</sup> = 16306) (PYO <sup>b</sup> = 9226)			Placebo (N <sup>a</sup> = 16308) (PYO <sup>b</sup> = 9211)				
	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	VE <sup>e</sup> (%)	(96.66% CI) <sup>e</sup>
First episode of LRTI-RSV with ≥2 symptoms	11	0.07	1.19	33	0.20	3.58	66.7	(28.8, 85.8)
Subgroup A <sup>h</sup>	1	0.01	0.11	9	0.06	0.98	88.9	(10.6, 99.8)
Subgroup B <sup>h</sup>	10	0.06	1.08	23	0.14	2.50	56.5	(-0.7, 82.8)

En ce qui concerne le deuxième critère de jugement principal (**IVRI-VRS avec au moins 3 symptômes**), le nombre total d'événements rapportés était de 16 (14 premières IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes dans le groupe placebo et 2 premières IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes dans le groupe Abrysvo) (Figure 15). L'efficacité vaccinale a été estimée à **86% (IC96,66% [32 ;99])**, et à 67% (IC96,66% [-394 ;100]) pour les souches de VRS A (basée sur 4 cas), et à 90% (IC96,66% [22 ;100]) pour les souches de VRS B (basée sur 11 cas) (Tableau 24 Erreur ! Source du renvoi introuvable.).

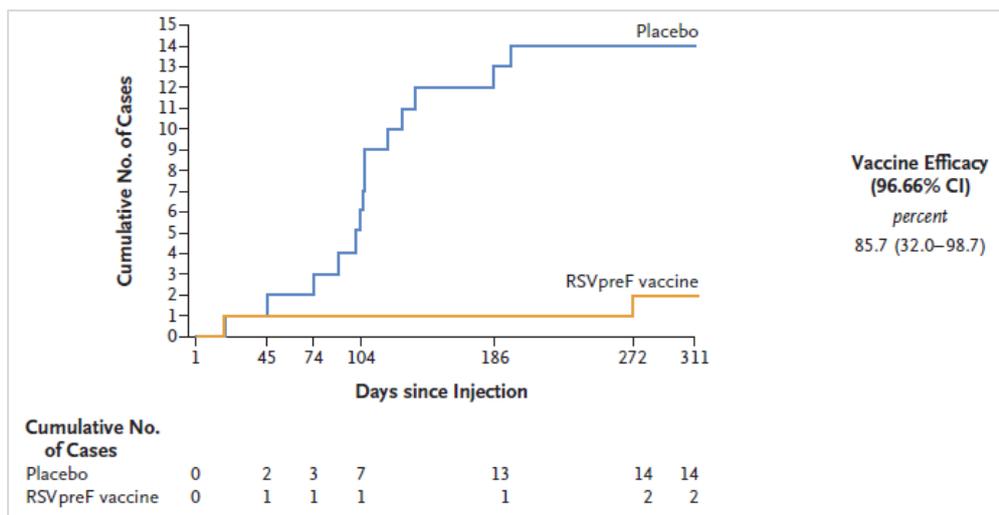


Figure 15. Etude RENOIR - IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes (critère de jugement principal ; population d'efficacité évaluable, analyse principale)

Tableau 24. Estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo contre les premières IVRI-VRS (avec  $\geq 3$  symptômes) - population d'efficacité évaluable

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)						VE = 1 - Risk Ratio (96.66% CI) <sup>e</sup>	
	RSVpreF 120 µg (N <sup>a</sup> = 16306) (PYO <sup>b</sup> = 9226)			Placebo (N <sup>a</sup> = 16308) (PYO <sup>b</sup> = 9211)				
	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	VE <sup>e</sup> (%)	(96.66% CI) <sup>e</sup>
First episode of LRTI-RSV with $\geq 3$ symptoms	2	0.01	0.22	14	0.09	1.52	85.7	(32.0, 98.7)
Subgroup A <sup>h</sup>	1	0.01	0.11	3	0.02	0.33	66.7	(-393.7, 99.6)
Subgroup B <sup>h</sup>	1	0.01	0.11	10	0.06	1.09	90.0	(21.8, 99.8)

### Analyse de fin de saison 1

Au total, 36 134 participants ont été inclus dans l'analyse de fin de saison 1, 58 (0,2%) **IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes** ont été rapportées (15 dans le groupe Abrysvo versus 43 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale a été estimée à **65% (IC95% [36 ;82])**. A noter que parmi les 15 IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes dans le groupe Abrysvo, 8 ont fait l'objet d'une consultation médicale et 27 (sur les 43 IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes) dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale a été estimée à 81% (IC95% [35 ;97]) pour les souches de VRS A (basée sur 19 cas), et à 54% (IC95% [5 ;79]) pour les souches de VRS B (basée sur 38 cas).

Concernant le deuxième critère de jugement principal (**IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes**), 20 (0,05%) infections ont été rapportées (2 dans le groupe Abrysvo versus 18 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale a été estimée à **89% (IC95% [54 ;99])**. A noter que les 2 IVRI-

VRS avec  $\geq 3$  symptômes dans le groupe Abrysvo ont fait l'objet d'une consultation médicale et 13/18 dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale a été estimée à 80% (IC95% [-78 ;100]) pour les souches de VRS A (basée sur 6 cas), et à 92% (IC95% [44 ;99]) pour les souches de VRS B (basée sur 13 cas).

### *Analyse de saison 2 partielle*

Une analyse préliminaire de saison 2 (non pré spécifiée au protocole) a été réalisée sur les pays de l'hémisphère nord : les Etats-Unis (régions 1 et 2) et le Canada. La surveillance des IRA au cours de la saison 2 ont débuté entre le 12 juillet 2022 (région 1) et le 29 août 2022 (région 2) pour les Etats-Unis et le 24 octobre pour le Canada.

Dans cette analyse un total de 20 019 participants a été inclus et 68 (0,3%) **IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes** ont été rapportées (23 dans le groupe Abrysvo versus 45 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale a été estimée à **49% (IC95% [14 ;71])**.

Concernant le deuxième critère de jugement principal (**IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes**), 17 (0,09%) infections ont été rapportées (3 dans le groupe Abrysvo versus 14 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale a été estimée à **79% (IC95% [23 ;96])**.

## **Critère de jugements secondaires**

### *Analyse principale*

Les deux critères de jugements secondaires prévus au protocole étaient le nombre total de premières **IVRI-VRS sévères** (IVRI-VRS  $\geq 2$  symptômes ou IVRI-VRS  $\geq 3$  symptômes) et le nombre total de premières **IRA dues au VRS** (IRA-VRS).

**Le critère « nombre total de premières IVRI-VRS sévères » n'a pas été inclus dans l'analyse principale car le nombre d'IVRI-VRS sévères (total de 2 cas dans le bras placebo) n'a pas atteint le nombre minimum de cas prédéfini au protocole.** Nous présentons ici les résultats pour le deuxième critère de jugement secondaire « nombre total de premières IRA-VRS ».

Un total de 22 **IRA-VRS** ont été rapportées dans le groupe Abrysvo et 58 dans le groupe placebo. L'efficacité vaccinale a été estimée à **62% (IC95% [37 ;78])**. Cette efficacité vaccinale a été estimée à 67% (IC95% : -10 ;92) pour les souches de VRS A (basée sur 16 cas) et à 60% (IC95% [30 ;78]) pour les souches de VRS B (basée sur 63 cas) (Tableau 25**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 25. Estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo contre les premières IRA-VRS - population d'efficacité évaluable

Efficacy Endpoint	Vaccine Group (as Randomized)						VE = 1 - Risk Ratio (95% CI) <sup>e</sup>	
	RSVpreF 120 µg (N <sup>a</sup> = 16306) (PYO <sup>b</sup> = 9226)			Placebo (N <sup>a</sup> = 16308) (PYO <sup>b</sup> = 9211)				
	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	n <sup>c</sup>	%	IR <sup>d</sup> (per 1000 PYO)	VE <sup>e</sup> (%)	(95% CI) <sup>e</sup>
First episode of ARI-RSV	22	0.13	2.38	58	0.36	6.30	62.1	(37.1, 77.9)
Subgroup A <sup>h</sup>	4	0.02	0.43	12	0.07	1.30	66.7	(-10.0, 92.2)
Subgroup B <sup>h</sup>	18	0.11	1.95	45	0.28	4.89	60.0	(29.5, 78.2)

### Analyse de fin de saison 1

Le critère secondaire **IVRI-VRS sévères** n'a pas été inclus dans l'analyse de fin de saison 1 car le nombre d'IVRI-VRS sévères n'a pas atteint le nombre minimum de cas requis permettant cette analyse. Un total de 2 IVRI-VRS sévères a été observée, uniquement dans le bras placebo.

En ce qui concerne, le deuxième critère secondaire (**IRA-VRS**), un total de 135 (0,4%) IRA-VRS a été identifié (37 dans le groupe Abrysvo versus 98 dans le groupe placebo). L'efficacité vaccinale associée a été estimée à **62% (IC95% [44 ; 75])**.

### Analyse de saison 2 partielle

Les résultats de l'analyse de saison 2 partielle concernant les critères de jugements secondaires n'ont pas été communiqués à la HAS.

## Analyses en sous-groupes

### Analyse principale

Les estimations d'efficacité vaccinales par sous-groupes sont présentées dans le Tableau 26 ci-dessous. L'efficacité vaccinale était statistiquement significative (IC ne contenant pas la valeur 0) pour les sous-groupes suivants :

- Les personnes ne présentant pas de facteurs de risque (IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes),
- Les hommes (IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes),
- Les femmes (IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes),
- Les groupes ethniques caucasiens (IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes) et non-hispanique (IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes)

- Les participants résidents aux Etats-Unis (IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes). Ces efficacités vaccinales étaient similaires à celles observées dans l'analyse principale.

Pour les autres sous-groupes étudiés, il n'était pas possible de conclure sur les estimations de l'efficacité vaccinale.

**Tableau 26. Etude RENOIR – Estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo - Analyses en sous-groupes des critères de jugements principaux prévues au protocole (analyse principale)**

	IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes			IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes		
	n	Efficacité vaccinale [%]	[IC96,66%]	n	Efficacité vaccinale [%]	[IC96,66%]
<b>Sexe</b>						
<b>Hommes</b>	23	64,7	[-0,6 ; 89,7]	10	88,9	[10,6 ; 99,8]
<b>Femmes</b>	21	68,8	[3,9 ; 92,0]	6	80,0	[-104,3 ; 99,7]
<b>Age à la vaccination</b>						
<b>60-69 ans</b>	27	57,9	[-7,4 ; 85,3]	11	77,8	[-18,7 ; 98,1]
<b>70-79 ans</b>	11	77,8	[-18,7 ; 98,1]	2	100,0	[-573,8 ; 100,0]
<b><math>\geq 80</math> ans</b>	6	80,0	[-104,3 ; 99,7]	3	100,0	[-191,2 ; 100,0]
<b>Origine ethnique</b>						
<b>Caucasien</b>	38	73,3	[36,9 ; 90,3]	15	92,9	[48,2 ; 99,9]
<b>Noir ou afro-américain</b>	5	-50,0	[-2143,8 ; 85,5]	1	NE	[NE ; 98,3]
<b>Asiatique</b>	1	100,0	[-5788,0 ; 100,0]	-	-	-
<b>Hispanique/latino</b>	8	85,7	[-25,1 ; 99,8]	3	100,0	[-191,2 ; 100,0]
<b>Non-hispanique/non-latino</b>	36	61,5	[12,8 ; 84,6]	13	81,8	[8,4 ; 98,4]
<b>Pays</b>						
<b>Etats-Unis</b>	26	63,2	[2,2 ; 88,0]	9	71,4	[-67,5 ; 97,7]
<b>Canada</b>	1	100,0	[-5788,0 ; 100,0]	-	-	-

Pays-Bas	3	50,0	[-1105,6 ; 99,4]	1	100,0	[-5788,0 ; 100,0]
Afrique du Sud	8	66,7	[-109,5 ; 97,4]	5	100,0	[-26,7 ; 100,0]
Argentine	6	80,0	[-104,3 ; 99,7]	1	100,0	[-5788,0 ; 100,0]
<b>Facteurs de risque</b>						
Sans facteur de risque	22	70,6	[10,7 ; 92,4]	6	100,0	[2,2 ; 100,0]
≥1 facteur de risque	22	62,5	[-8,4 ; 89,1]	10	75,0	[-39,1 ; 97,9]
≥1 facteur de risque cardiopulmonaire	10	33,3	[-213,7 ; 87,9]	6	50,0	[-302,1 ; 96,4]

Des sous-groupes d'âge différents de ceux pré spécifiés au protocole ont été analysés. Il s'agit : des personnes âgées de 65 ans et plus (N=21 947), des personnes âgées de 70 ans et plus (N=12 247) et des personnes âgées de 80 ans et plus (N=1 844). Bien que non prévue au protocole, cette analyse rapporte l'estimation de l'efficacité du vaccin Abrysvo dans le sous-groupe des personnes âgées de 65 ans et plus, ciblé par la note de cadrage de la HAS de septembre 2023 (Figure 16). L'efficacité vaccinale contre les **IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes**, n'était pas différente de celle évaluée sur l'ensemble du groupe Abrysvo pour les personnes de 60 et plus, 65 ans et plus, 70 ans et plus et celles ne présentant pas de facteur de risque. L'efficacité vaccinale contre les IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes, n'était pas évaluable pour les personnes de 80 ans et plus ainsi que les personnes présentant au moins un facteur de risque.

En ce qui concerne l'efficacité vaccinale contre les **IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes**, cette dernière n'était pas différente de celle évaluée sur l'ensemble du groupe Abrysvo pour les personnes de 60 et plus, 65 ans et plus et celles ne présentant pas de facteur de risque. L'efficacité vaccinale contre les IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes, n'était pas évaluable pour les personnes âgées de 70 ans et plus, 80 ans et plus ainsi que les personnes présentant au moins un facteur de risque (Figure 16Figure 16).

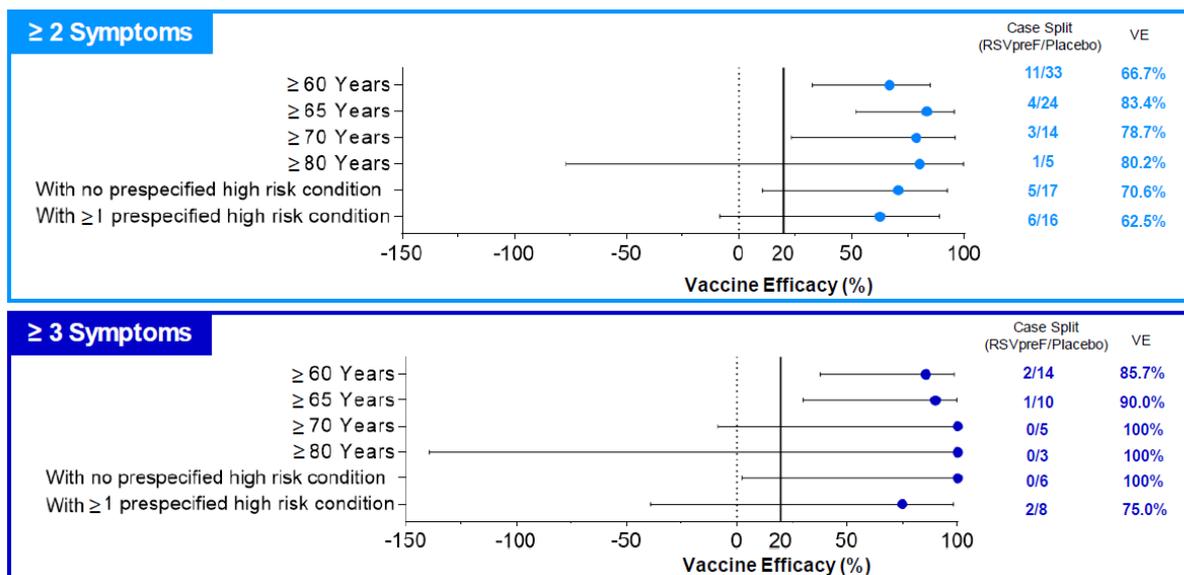


Figure 16. Etude RENOIR – Estimations de l’efficacité vaccinale d’Abrysvo par sous-groupes d’âge (personnes âgées de 60 ans et plus, 65 ans et plus, 70 ans et plus et 80 ans plus, et par fréquence de facteurs de risque (personnes ne présentant pas de facteurs de risque et personnes présentant au moins un facteur de risque).

### Analyse de fin de saison 1

Les estimations d’efficacité vaccinale par sous-groupes sont présentées dans le Tableau 27 ci-dessous. L’efficacité vaccinale était statistiquement significative (IC ne contenant pas la valeur 0) pour les sous-groupes suivants :

- Les personnes ne présentant pas de facteurs de risque (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes),
- Les hommes (IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes),
- Les femmes (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes),
- Les groupes ethniques caucasiens (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes), hispanique et non-hispanique (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes)
- Les participants résidents aux Etats-Unis (IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes). Ces efficacités vaccinales étaient similaires à celles observées dans l’analyse principale.

Pour les autres sous-groupes étudiés, il n’était pas possible de conclure sur les estimations de l’efficacité vaccinale.

Tableau 27. Etude RENOIR – Estimations de l’efficacité vaccinale d’Abrysvo - Analyses en sous-groupes des critères de jugements principaux prévues au protocole (analyse de fin de saison 1)

	IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes			IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes		
	n	Efficacité vaccinale [%]*	[IC96 ;66%]	n	Efficacité vaccinale [%]	[IC96 ;66%]
<b>Sexe</b>						
<b>Hommes</b>	30	57,1	[2,4 ; 82,7]	11	90,0	[29,7 ; 99,8]

<b>Femmes</b>	28	72,7	[30,6 ; 91,0]	9	87,5	[6,8 ; 99,7]
<b>Age à la vaccination</b>						
<b>60-69 ans</b>	35	60,0	[13,8 ; 82,9]	13	81,8	[16,7 ; 98,0]
<b>70-79 ans</b>	16	66,7	[-10,0 ; 92,2]	4	100,0	[-51,5 ; 100,0]
<b>≥ 80 ans</b>	7	83,3	[-37,4 ; 99,6]	3	100,0	[-142,0 ; 100,0]
<b>« Race »</b>						
<b>Caucasien</b>	51	69,2	[40,0 ; 85,3]	19	94,4	[64,8 ; 99,9]
<b>Noir ou afro-américain</b>	5	-50,0	[-1695,9 ; 82,8]	1	NE	[NE ; 97,4]
<b>Asiatique</b>	2	100,0	[-432,5 ; 100,0]	-	-	-
<b>Ethnie</b>						
<b>Hispanique/latino</b>	18	80,0	[29,3 ; 96,3]	7	100,0	[30,6 ; 100,0]
<b>Non-hispanique/non-latino</b>	40	57,1	[13,0 ; 80,1]	13	81,8	[16,7 ; 98,0]
<b>Pays</b>						
<b>Etats-Unis</b>	26	63,2	[8,5 ; 86,9]	9	71,4	[-50,1 ; 97,1]
<b>Canada</b>	1	100,0	[-3800,0 ; 100,0]	-	-	-
<b>Japon</b>	1	100,0	[-3800,0 ; 100,0]	-	-	-
<b>Pays-Bas</b>	6	0	[-646,6 ; 86,6]	1	100,0	[-3800,0 ; 100,0]
<b>Afrique du Sud</b>	8	66,7	[-86,4 ; 96,7]	5	100,0	[-9,1 ; 100,0]
<b>Argentine</b>	16	76,9	[16,0 ; 95,8]	5	100,0	[-9,1 ; 100,0]
<b>Facteurs de risque</b>						
<b>Sans facteur de risque</b>	28	66,7	[18,6 ; 88,0]	7	100,0	[30,6 ; 100,0]
<b>≥1 facteur de risque</b>	30	63,6	[15,2 ; 86,0]	13	81,8	[16,7 ; 98,0]
<b>≥1 facteur de risque cardiopulmonaire</b>	14	44,4	[-84,6 ; 85,4]	8	66,7	[-86,4 ; 96,7]

### *Analyse de saison 2 partielle*

Les résultats de l'analyse de saison 2 partielle des analyses en sous-groupes n'ont pas été communiqués à la HAS.

## Synthèse des résultats de l'efficacité vaccinale dans les différentes analyses

Les principaux résultats de l'étude RENOIR observés lors des analyses principales, de fin de saison 1 et de saison 2 partielle sont présentés dans le Tableau 28 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**, pour le critère de jugement principal et dans le Tableau 29, pour les critères de jugements secondaires et les analyses en sous-groupes (des critères de jugements principaux).

Tableau 28. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo dans l'étude RENOIR – Critères de jugement principaux

	Analyse principale	Analyse de fin de saison 1	Analyse saison 2 partielle
Population d'étude (N)	32 624	36 134	20 019
<b>Effectif critères d'évaluation (n)</b>			
IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes	44	58	68
IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes	16	20	17
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [ICX%])</b>			
IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes	67% (IC96,66% [29 ;86])	65% (IC95% [36 ;82])	49% (IC95% [14 ;71])
IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes	86% (IC96,66% [32 ;99])	89% (IC95% [54 ;99])	79% (IC95% [23 ;96])

Tableau 29. Résumé des estimations de l'efficacité vaccinale d'Abrysvo dans l'étude RENOIR – Critère de jugements secondaires et analyses en sous-groupes

Critère d'évaluation	Analyse principale	Analyse de fin de saison 1	Analyse saison 2 partielle
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisation)</b>			
	Non évalué		
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC95%]) en prévention des IRA-VRS</b>			
	62% [37 ;78]	62% [44 ;75]	Données non transmises
<b>Efficacité vaccinale (<i>vaccine efficacy</i> + [IC96,66%]) en prévention des IVRI-VRS avec <math>\geq 2</math> symptômes - Analyses en sous-groupe</b>			
<b>Type de VRS</b>			
VRS-A	89% [11 ;100]	81% [35 ;97]	Données non transmises
VRS-B	57% [-1 ;83]	54% [5 ;79]	Données non transmises
<b>Age</b>			
$\geq 65$ ans	83 % [50 ;99]	Données non transmises	Données non transmises
60-69 ans	58% [-7 ;85]	60% [14 ;83]	Données non transmises

70-79 ans	78% [-19 ;98]	67% [-10 ;92]	Données non transmises
≥80 ans	80% [-104 ;100]	83% [-37 ;100]	Données non transmises
<b>Facteur de risque</b>			
Sans facteur de risque	71% [11 ;92]	67% [19 ;88]	Données non transmises
≥1 facteur de risque	63% [-8 ;89]	64% [15 ;86]	Données non transmises
≥1 facteur de risque cardio-pulmonaire	33% [-214 ;88]	44% [-87 ;85]	Données non transmises
<b>Efficacité vaccinale (vaccine efficacy + [IC96,66%]) en prévention des IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes - Analyses en sous-groupe</b>			
<b>Type de VRS</b>			
VRS-A	67% [-394 ;100]	80% [-78 ;100]	Données non transmises
VRS-B	90% [22 ;83]	92% [44 ;99]	Données non transmises
<b>Age</b>			
≥65 ans	90 % [25 ;100]	Données non transmises	Données non transmises
60-69 ans	78% [-19 ;98]	82% [17 ;98]	Données non transmises
70-79 ans	100% [-574 ;100]	100% [-52 ;100]	Données non transmises
≥80 ans	100% [-191 ;100]	100% [-142 ;100]	Données non transmises
<b>Facteur de risque</b>			
Sans facteur de risque	100% [2 ;100]	100% [31 ;100]	Données non transmises
≥1 facteur de risque	75% [-39 ;98]	82% [17 ;98]	Données non transmises
≥1 facteur de risque cardio-pulmonaire	50% [-302 ;96]	67% [-86 ;97]	Données non transmises

Les populations cibles de cette recommandation telle que définies dans la note de cadrage sont :

- Des adultes âgés de **60-64 ans ayant des facteurs de risque** de complications graves en cas d'infection (personnes immunodéprimées, présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), insuffisance cardiaque ...),
- Les sujets âgés de **65 et plus**, avec ou sans comorbidités,

Pour rappel les critères de jugement définis dans la note de cadrage étaient l'efficacité vaccinale :

- contre les infections des voies respiratoires inférieures sévères (pneumonie), ou des complications liées aux infections VRS, nécessitant une consultation médicale ambulatoire ou un passage aux urgences ou une hospitalisation (conventionnelle ou en soins critiques),
- contre les décès imputables à une pneumonie à VRS,
- contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS,
- sur la réduction de la transmission du VRS : impact sur l'incidence des cas de VRS,

- persistance de l'efficacité vaccinale (durée de protection après une vaccination)

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

Concernant les estimations de l'efficacité vaccinale sur les critères de jugement secondaires, l'efficacité vaccinale en prévention des IRA-VRS (infection les moins sévères avec au moins 1 symptôme) a été estimée à environ 62% dans les deux analyses (analyse principale et analyse de fin de saison 1). L'efficacité vaccinale du vaccin Abrysvo n'a pas pu être estimée sur les IVRI-VRS sévères car le nombre d'IVRI-VRS sévères n'a pas atteint le nombre minimum de cas requis permettant cette analyse.

Lors des analyses effectuées en sous-groupes, l'efficacité vaccinale par séro groupe (VRS A et VRS B) était difficilement interprétable (n'étant pas statistiquement significative ou présentant des estimations faibles avec des intervalles de confiance larges). En ce qui concerne les analyses en fonction de l'âge, l'efficacité vaccinale était significative uniquement chez les 60-69 ans et dans l'analyse de la fin de saison 1.

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

L'étude RENOIR ne répond pas aux questions d'intérêt suivantes validées au moment du cadrage, à savoir : évaluation de l'efficacité de ce vaccin contre le fardeau hospitalier porté par les infections VRS, contre les décès imputables à une pneumonie à VRS et contre les décès imputables à une décompensation d'une maladie chronique préexistante liée à l'infection par le VRS chez l'adulte de plus de 60 ans. De plus, les populations présentant des comorbidités ont été exclues (exclusion des personnes immunodéprimées ou recevant un traitement systémique chronique avec une thérapie immunosuppressive) ou peu représentées dans l'étude RENOIR (50% présentaient un âge  $\leq 67$  ans, 49% des participants ne présentant pas de facteurs de risque, 6% présentant une BPCO dont la dose de traitement

ne dépassait pas à 10 mg/jour de prednisone, 2% étaient atteints d'une insuffisance cardiaque congestive

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

## 4.2. Immunogénicité

En préambule de ce chapitre, il est important de rappeler qu'à ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi entre les données immunologiques in vitro et l'efficacité clinique. L'infection naturelle à VRS induit une immunité à court terme incomplète et ne prévient pas le risque de réinfection que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant, alors même que le virus VRS et la protéine de fusion (F) ont une stabilité antigénique au cours du temps.

### 4.2.1. Panorama des données d'immunogénicité

L'immunogénicité n'a pas été évaluée spécifiquement chez les adultes âgés de 60-64 ans ayant des facteurs de risque, il n'y a donc pas de données disponibles pour cette population que ce soit pour le vaccin Arexvy (RSVPreF3 OA) ou pour le vaccin Abrysvo (RSVpref). Une présentation détaillée des données est disponible à l'Annexe 1.

Le Tableau 30 ci-dessous présente un résumé des données disponibles pour les sujets âgés de 65 ans et plus.

**Tableau 30. Présentation des données d'immunogénicité en fonction de leur disponibilité chez les personnes âgées de 65 ans et plus.**

IMMUNOGENICITE	Etude de référence	Analyse	Critère d'évaluation	Résultats disponibles
RSVPref3OA (Arexvy)	RSV OA=ADJ-002	Analyses effectuées chez les personnes âgées de 60-80 ans	<p><b>Chez les 60-80 ans :</b></p> <p><b>Ac VRS A, VRS B, RSVpref3</b></p> <p>J1 avant vaccination puis</p> <p>Après primo vaccination (2 doses à 2 mois d'intervalle J0 et M2) : J31, J91, M12, M14</p> <p>Après rappel à M18 : M20 et M21</p> <p><b>Fréquence des Lymphocytes CD4 actifs</b></p>	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus

	RSV OA=ADJ 004	Analyses effectuées chez les personnes âgées de ≥60 ans	<b>Ac VRS A, VRS B, RSVpref3</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31, M6, M12 et, Après rappel à M12 ou M24  <b>Fréquence des Lymphocytes CD4 actifs</b>	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
	ARESVi-006	Analyses effectuées chez les personnes âgées de ≥60 ans	<b>Ac VRS A, VRS B,</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
<b>Co-administration</b>	RSV OA=ADJ 007	Co-administration vaccin grippe chez les personnes âgées de ≥60 ans	<b>Ac VRS A, VRS B, et Ac IH</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
	RSV OA=ADJ 008	Co-administration vaccin grippe FLU-HD (≥65 ans)	<b>Ac VRS A, VRS B, et Ac IH</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31	Données disponibles spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
	RSV OA=ADJ 017	Co-administration vaccin grippe adjuvanté (≥65 ans)	<b>Ac VRS A, VRS B, et Ac IH</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31	Données disponibles spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
<b>RSVpref (Abrysvo)</b>	Etude RENOIR (étude C3671013)	Analyses effectuées chez les personnes âgées de ≥60 ans	<b>Ac VRS A, VRS B, et VRSA/B</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31 Et avant la saison 2 suivant la vaccination	Pas de donnée disponible spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus
<b>Co-administration</b>	C 367 1006	Co-administration vaccin grippe tétravalent adjuvanté (≥65 ans)	<b>Ac VRS A, VRS B, et VRSA/B et Ac IH</b> J1 avant vaccination puis après primo vaccination (1 dose) : J31	Données disponibles spécifiquement chez les personnes âgées de 65 ans et plus

## 4.2.2. Données concernant le vaccin Arexvy – GSK

**L'immunogénicité du vaccin Arexvy a été évaluée chez les adultes âgés de 60 ans et plus dans les études cliniques :**

- **RSV OA=ADJ-002** étude de phase I/II (n=1053) ; cette étude, publiée en 2023 (40), avait pour objectif d'évaluer l'immunogénicité et la sécurité d'emploi d'un candidat vaccin contre le VRS (RSVPreF3) chez les sujets âgés. En 2019, 1005 adultes âgés de 60 à 80 ans (et 48 adultes jeunes âgés de 18 à 40 ans) ont été inclus pour recevoir, après randomisation, **2 doses**, à deux mois d'intervalle (J1 et J61), de vaccins RSVPreF3 à différents dosages, avec ou sans adjuvant, ou un placebo. **L'immunogénicité a été évaluée jusqu'à 12 mois après la date de la deuxième dose. L'effet d'une revaccination** a été analysée dans le cadre de la prolongation de l'étude RSV OA=ADJ 002, les résultats en ont été publiés en 2024 (41).
  
- **RSV OA=ADJ-004** étude de phase III (n=1653) ; Il s'agit d'une étude randomisée qui avait pour but d'évaluer la sécurité d'emploi, la réactogénicité, la réponse immunitaire humorale **à 12 mois après une dose** de vaccin Arexvy, **et après un ou deux rappels annuels** chez 1653 sujets de 60 ans et plus, selon différents schémas de revaccination. Les sujets ont été répartis dans trois groupes :
  - vaccin Arexvy à J1, M12 et M24,
  - vaccin Arexvy à J1 et M24
  - vaccin Arexvy à J1 (dose unique) Pour tous les participants, l'immunogénicité était évaluée, aux différents points d'analyse (J1 avant la vaccination, à J31, et à M6 et M12 après la première dose et un mois après la revaccination. 990 sujets ont eu une revaccination 12 mois après la première dose réalisée.
  
- **RSV OA=ADJ-006** étude de phase III (n=24 966). Les premiers résultats de cette étude ont été publiés en 2023 (42) : l'objectif était d'étudier l'efficacité d'une dose de vaccin Arexvy à prévenir les risques d'infection respiratoire dues au VRS chez les sujets âgés de 60 ans et plus, comparée au placebo. 24 966 sujets ont été inclus (12 467 dans le groupe vaccin et 12 499 dans le groupe placebo) et 1702 d'entre eux ont été inclus dans la **sous étude d'immunogénicité**. L'étude OA=ADJ-006 a été prolongée afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du vaccin Arexvy chez les sujets âgés de plus de 60 ans au cours de deux saisons consécutives (43). Il n'y a pas, actuellement, de données d'immunogénicité disponibles pour cette partie de l'étude.

**L'immunogénicité du vaccin Arexvy a été évaluée par diverses méthodes :**

- Mesure du titre d'anticorps neutralisant contre le VRS-A et le VRS-B
- Mesure du taux d'IgG spécifiques anti RSVPreF3 et des anticorps spécifiques anti RSVPreF3-épitope par méthode Elisa

- Évaluation de la réponse de l'immunité cellulaire (CD4+ et CD8+ spécifiques RSVPreF3) par mesure du nombre de cellule exprimant des cytokines après stimulation in vitro (résultats rendus en fréquence des cellules pour 1 million de cellule T CD4 ou CD8, exprimant les cytokines, avec une limite inférieure de quantification à 590).

#### 4.2.2.1. Résultats des Mesure du titre d'anticorps neutralisant contre le VRS-A et le VRS-B

##### RSV OA=ADJ 002

A l'inclusion, **tous les participants avaient des taux d'anticorps présents (contre le VRS-A et le VRS-B)**. Après la vaccination, les différentes formulations du vaccin ont entraîné une **réponse anticorps anti VRS-A supérieure à celle obtenue avec le placebo à J31 et à J91 ( $p < 0,0001$ )**. Le ratio du taux d'anticorps (taux après la vaccination comparés à ceux avant la vaccination) VRS-A après la vaccination comparée à celui avant la vaccination était en moyenne de 5,6 à 9,9 à J31, de 3,8 à 6,6 à J91 et de 2,7 à 4,4 à M14. Des proportions similaires étaient retrouvées pour les anticorps anti VRS-B. Le taux d'anticorps diminuait au cours du temps mais restait supérieur aux titres présents avant la vaccination et à ceux du groupe placebo à M14. L'effet d'une revaccination a été analysé dans le cadre de la prolongation de l'étude RSV OA=ADJ 002, les résultats en ont été publiés en 2024 (41). Ainsi 122 sujets âgés de 60 à 80 ans ayant été préalablement vaccinés par 2 doses (J1 et J61) de vaccins RSVPreF3 à différents dosages (dont 40 personnes avaient reçu la formulation retenue pour le dosage de Arexvy) ont reçu une dose supplémentaire de Arexvy 18 mois après la deuxième dose. Les données d'immunogénicité ont été analysées à M1 de la troisième dose et a concerné 38 personnes à M20 et 34 personnes à M21. **Les taux d'anticorps neutralisants ont persisté pendant 18 mois après la vaccination à deux doses**. L'administration d'une troisième dose entraîne une augmentation des **titres de neutralisation spécifiques du VRS contre le VRS-A et le VRS-B**. Il est à noter qu'après l'administration de la troisième dose, **les taux d'anticorps neutralisants spécifiques du VRS étaient inférieurs aux niveaux détectés un mois après la dose 1** (Figure 17).

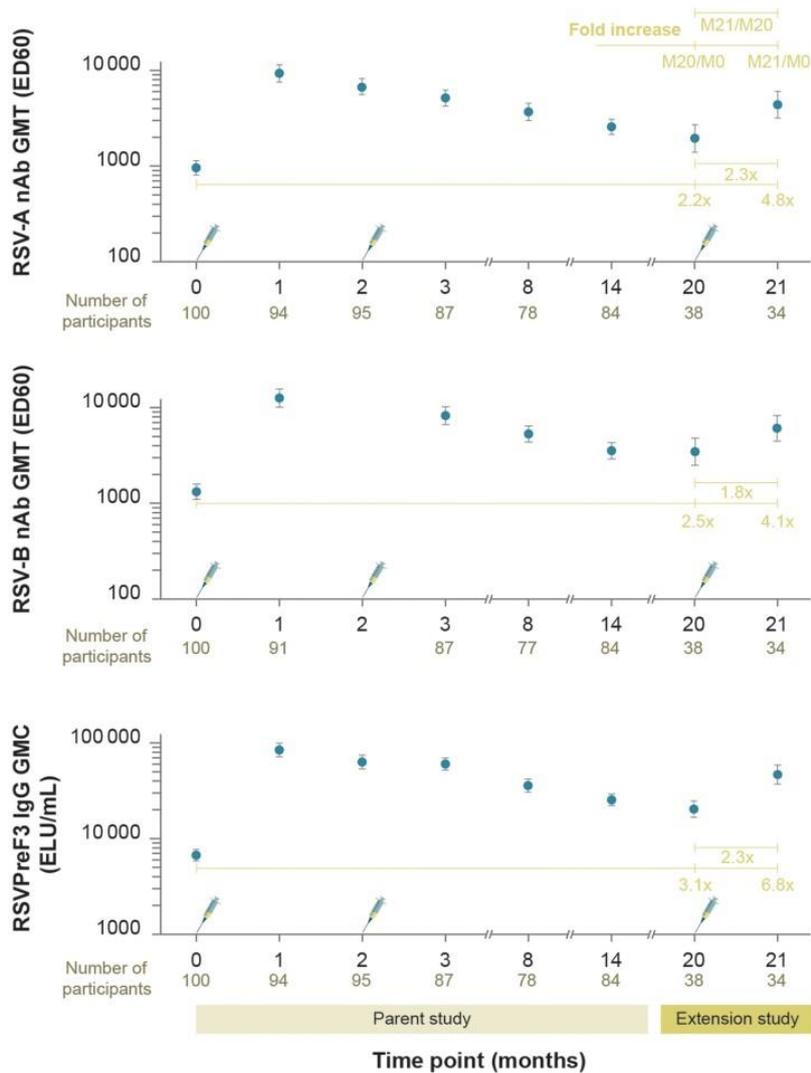


Figure 17. Etude RSV OA=ADJ 002, taux d'anticorps anti VRS- A, anti VRS-B et IgG anti RSVPreF3

### Etude RSV RSV OA=ADJ 004.

A J1 (avant la vaccination) tous les participants (985/985) avaient des anticorps neutralisants VRS-A, VRS-B détectables, témoignant d'une immunité acquise naturelle (Tableau 31). A J31 (un mois après la première dose de vaccin) l'augmentation géométrique moyenne (MGI) du taux d'anticorps VRS-A par rapport à l'inclusion était de 10,5 et de 7,8 pour les anticorps VRS-B. A M6 et M12 la moyenne géométrique des taux (MGT) diminuait tout en restant au-dessus de la valeur de base. La MGI diminuait mais restait supérieure à celle de la valeur de base (4,4 à M6 et 3,1 à M12 pour les anticorps VRS-A et 3,5 à M6 et 2,3 à M12 les anticorps VRS- B). A M13 (soit 1 mois après la revaccination réalisée à M12), le taux d'anticorps RSV-A augmentait par rapport au taux observés avant la revaccination, mais cette dose de vaccin supplémentaire ne permettait pas d'atteindre des niveaux similaires à ceux obtenus à J31, les MGI par rapport à J1, J31, M12 étaient respectivement de 6,1, 0,6 et 2,0. Les résultats sont similaires pour les anticorps RSV-B (Tableau 32). Etude RSV OA=ADJ 004 Nombre et pourcentage de participants ayant un taux d'anticorps neutralisant VRS-B  $\geq 18$  ED60, moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et l'augmentation moyenne des titres d'anticorps (MGI) dans les 3 groupes : vaccination annuelle, vaccination ultérieure, pas de revaccination, à J1 (D1), J31 (D31), M6, M12, M13.

).

Tableau 31. Etude RSV OA=ADJ 004 : Nombre et pourcentage de participants ayant un taux d'anticorps neutralisant VRS-A  $\geq 18$  ED60, moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et l'augmentation

**moyenne des titres d'anticorps (MGI) dans les 3 groupes : vaccination annuelle, vaccination ultérieure, pas de revaccination, à J1 (D1), J31 (D31), M6, M12, M13.**

Antibody	Timepoint		RSV_annual				RSV_flexible revaccination				RSV_1dose				Total			
			95% CI				95% CI				95% CI				95% CI			
			n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL
RSV-A NAb	D1	N	342				322				321				985			
		>= 18 ED60	342	100	98.9	100	322	100	98.9	100	321	100	98.9	100	985	100	99.6	100
		GMT		832.4	763.4	907.7		865.4	791.3	946.4		895.5	814.5	984.5		863.4	819.7	909.4
	D31	N	328				300				309				937			
		>= 18 ED60	328	100	98.9	100	300	100	98.8	100	309	100	98.8	100	937	100	99.6	100
		GMT		8827.27905	0.9857.0			8906.67972	3.9950.3			9585.68448	8.10875.5			9096.58509	0.9724.5	
	MGI: D31 / D1	328	10.6	9.5	11.8	300	10.4	9.3	11.6	308	10.6	9.4	12.0	936	10.5	9.9	11.2	
	M6	N	319				294				311				924			
		>= 18 ED60	319	100	98.9	100	294	100	98.8	100	311	100	98.8	100	924	100	99.6	100
		GMT		3465.23140	9.3823.0			3600.13242	2.3997.5			4223.13795	3.4699.0			3749.03532	0.3979.5	
	MGI: M6 / D1	319	4.2	3.9	4.6	294	4.2	3.9	4.6	310	4.7	4.3	5.2	923	4.4	4.2	4.6	
	M12	N	284				290				296				870			
>= 18 ED60		284	100	98.7	100	290	100	98.7	100	296	100	98.8	100	870	100	99.6	100	
GMT			2529.92274	5.2814.0			2672.92403	2.2972.9			2800.12501	6.3134.3			2667.22505	5.2839.4		
MGI: M12 / D1	284	3.1	2.9	3.4	290	3.1	2.8	3.3	295	3.1	2.9	3.4	869	3.1	3.0	3.3		
M13	N	273				0				0				273				
	>= 18 ED60	273	100	98.7	100	0				0				273	100	98.7	100	
	GMT		4883.04372	3.5453.3											4883.04372	3.5453.3		
	MGI: M13 / D1	273	6.1	5.6	6.8	0				0				273	6.1	5.6	6.8	
	MGI: M13 / D31	272	0.6	0.5	0.6	0				0				272	0.6	0.5	0.6	
MGI: M13 / M12	270	2.0	1.8	2.1	0				0				270	2.0	1.8	2.1		

RSV\_annual: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1, followed by a revaccination dose at 12 months post-Dose 1 and at 24 months post-Dose 1

**Tableau 32. Etude RSV OA=ADJ 004 Nombre et pourcentage de participants ayant un taux d'anticorps neutralisant VRS-B ≥ 18 ED60, moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et l'augmentation moyenne des titres d'anticorps (MGI) dans les 3 groupes : vaccination annuelle, vaccination ultérieure, pas de revaccination, à J1 (D1), J31 (D31), M6, M12, M13.**

Antibody	Timepoint		RSV_annual				RSV_flexible revaccination				RSV_1dose				Total			
			95% CI				95% CI				95% CI				95% CI			
			n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL
RSV-B NAb	D1	N	342				322				322				986			
		>= 30 ED60	342	100	98.9	100	322	100	98.9	100	322	100	98.9	100	986	100	99.6	100
		GMT		1138.71046	2.1239.3			1329.41210	3.1460.3			1250.41134	7.1378.0			1235.01171	2.1302.1	
	D31	N	328				300				309				937			
		>= 30 ED60	328	100	98.9	100	300	100	98.8	100	309	100	98.8	100	937	100	99.6	100
		GMT		9219.78368	7.10157.3			9955.29002	1.11009.3			9756.18785	4.10834.0			9627.09084	7.10201.6	
	MGI: D31 / D1	328	8.1	7.4	9.0	300	7.4	6.7	8.3	309	7.8	7.0	8.7	937	7.8	7.3	8.3	
	M6	N	319				294				311				924			
		>= 30 ED60	319	100	98.9	100	294	100	98.8	100	311	100	98.8	100	924	100	99.6	100
		GMT		3886.43563	5.4238.6			4484.64063	8.4949.0			4570.64152	0.5031.4			4295.74069	5.4534.4	
	MGI: M6 / D1	319	3.5	3.2	3.8	294	3.4	3.1	3.7	311	3.7	3.4	4.0	924	3.5	3.4	3.7	
	M12	N	284				290				296				870			
>= 30 ED60		284	100	98.7	100	290	100	98.7	100	296	100	98.8	100	870	100	99.6	100	
GMT			2671.42433	3.2932.9			3016.12737	6.3322.9			2977.12669	6.3320.0			2886.12724	2.3057.7		
MGI: M12 / D1	284	2.4	2.2	2.6	290	2.3	2.1	2.5	296	2.4	2.1	2.6	870	2.3	2.2	2.5		
M13	N	273				0				0				273				
	>= 30 ED60	273	100	98.7	100	0				0				273	100	98.7	100	
	GMT		4593.24178	1.5049.4											4593.24178	1.5049.4		
	MGI: M13 / D1	273	4.1	3.8	4.5	0				0				273	4.1	3.8	4.5	
	MGI: M13 / D31	272	0.5	0.4	0.5	0				0				272	0.5	0.4	0.5	
MGI: M13 / M12	270	1.7	1.6	1.9	0				0				270	1.7	1.6	1.9		

RSV\_annual: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1, followed by a revaccination dose at 12 months post-Dose 1 and at 24 months post-Dose 1

RSV\_flexible revaccination: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1 followed by a revaccination dose at 24 months post-Dose 1

Des résultats préliminaires obtenus à M18 de l'étude RSV OA=ADJ 004 ont été présentés en juin 2023 au Comité consultatif sur les pratiques d'immunisation (ACIP) des Centers for

Disease Control and Prevention (CDC) des États-Unis (ACIP) (44) (Figure 18). Les taux d'anticorps résiduels VRS-A et VRS- B mesurés à M18 mois après 1 seule dose de vaccination sont identiques aux taux obtenus à M12 et sont proches de ceux obtenus à M18 après 1 dose en primovaccination et 1 dose de rappel à M12.

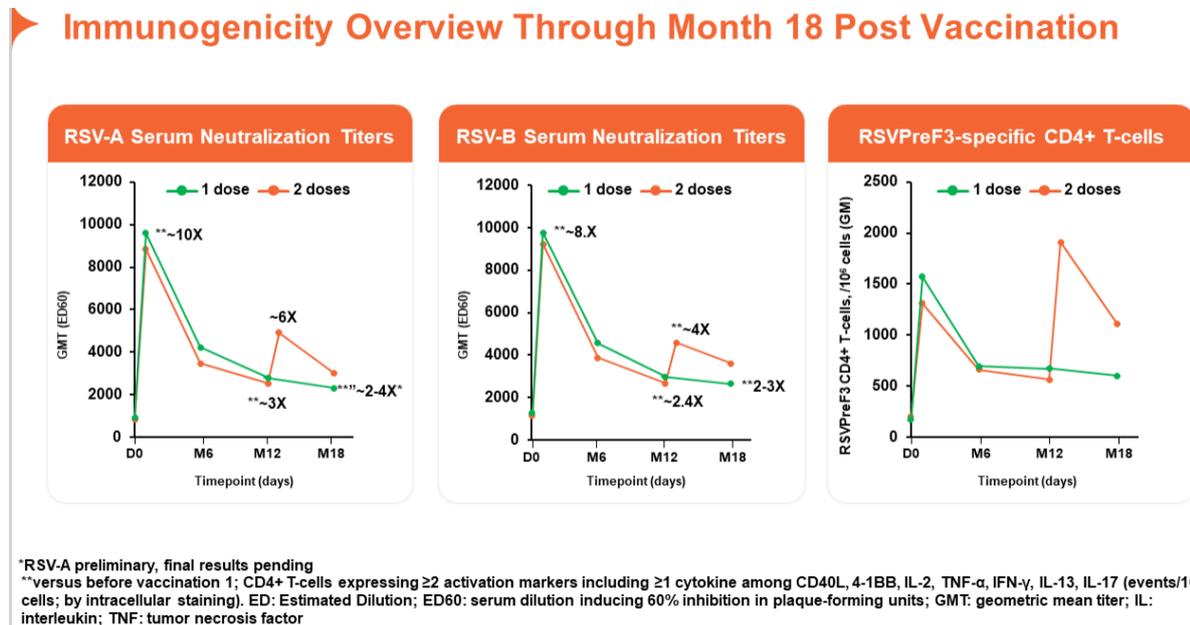


Figure 18. Résultats des mesures des taux d'anticorps VRS-A et VRS-B à M18 après 1 dose en primovaccination avec ou sans administration d'une dose de rappel à M12.

### Etude RSV OA=ADJ 006

A J31 (un mois après la première dose de vaccin) l'augmentation géométrique moyenne (MGI) par rapport à l'inclusion était de 10,2 du taux d'anticorps VRS-A, et de 8,6 pour les anticorps VRS-B (Tableau 33 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 33. Etude RSV OA=ADJ 006 résultats des taux d'anticorps 1 mois après primovaccination

Table S10. RSVPreF3-specific IgG and RSV-A and RSV-B neutralizing antibodies before and 1 month after RSVPreF3 OA or placebo administration, per-protocol set for immunogenicity

Antibody	RSVPreF3 OA				Placebo				
	Timepoint	N	GMC (95% CI), EU/mL	N	MGI (95% CI)	N	GMC (95% CI), EU/mL	N	MGI (95% CI)
RSVPreF3 IgG	Pre	885	7,041.1 (6,719.7–7,377.8)	844	13.1 (12.3–13.9)	892	7,090.1 (6,785.6–7,408.1)	846	1.0 (1.0–1.0)
	Post	848	91,729.9 (87,514.2–96,148.7)			846	7,044.5 (6,726.5–7,377.5)		
Neutralizing Ab	N	GMT (95% CI), ED60	N	MGI (95% CI)	N	GMT (95% CI), ED60	N	MGI (95% CI)	
	<b>RSV-A</b>								
Pre	885	918.0 (865.7–973.5)	844	10.2 (9.5–11.0)	892	928.6 (877.5–982.6)	846	0.9 (0.9–1.0)	
	Post	848			9,329.7 (8,699.3–10,005.8)	846			873.6 (822.6–927.8)
<b>RSV-B</b>									
Pre	885	1,195.8 (1,130.5–1,264.8)	844	8.6 (8.0–9.2)	892	1,244.1 (1,174.4–1,317.9)	846	1.0 (1.0–1.1)	
	Post	848			10,178.9 (9,564.1–10,833.1)	846			1,263.1 (1,185.0–1,346.3)

IgG, immunoglobulin G; RSV, respiratory syncytial virus; N, number of participants with available results at the indicated timepoint (or at both timepoints for MGI); GMC, geometric mean concentration; CI, confidence interval; EU, enzyme-linked immunosorbent assay units; MGI, mean geometric increase between pre and post timepoints; pre, before RSVPreF3 OA/placebo administration; post, 1 month after RSVPreF3 OA/placebo administration; GMT, geometric mean titer; ED60, estimated dilution 60.

#### 4.2.2.2. Résultats des Mesures du taux d'IgG spécifiques anti RSVPreF3 et des anticorps spécifiques anti RSVPreF3-épitope par méthode Elisa

##### Étude RSV OA=ADJ 002

Les ratios des IgG anti RSVPreF3 étaient de 7,2 à 12,8 à J31, 5,5 à 9,3 à J91 et 2,6 à 4,5 à M14. Après l'administration de la troisième dose, les taux d'anticorps neutralisants spécifiques du VRS étaient inférieurs aux niveaux détectés un mois après la dose 1.

##### Étude RSV OA=ADJ 004

Un mois après la première dose, l'augmentation des MGT était de 12,2 fois celle de la valeur de base. A M6 et M12 les MGI étaient de 4,7 et 3,5 la valeur de base GMT et les GMT diminuaient, tout en restant au-dessus de la valeur de base. A M13 (soit 1 mois après la revaccination réalisée à M12), le taux d'IgG spécifiques RSVPreF3 augmentait par rapport au taux avant la revaccination, mais cette dose de vaccin supplémentaire ne permettait pas d'atteindre des niveaux similaires à ceux obtenus à J30, et les MGI par rapport à J1, J31, M12 étaient respectivement de 8,0, 0,6 et 2,4 (Tableau 34 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 34. Nombre et pourcentage de participants ayant un taux d'anticorps spécifiques RSVPreF3  $\geq$  25 EU/ml, moyenne géométrique des titres d'anticorps (MGT) et l'augmentation moyenne des titres d'anticorps

**(MGI) dans les 3 groupes : vaccination annuelle, vaccination ultérieure, pas de revaccination, à J1 (D1), J31 (D31), M6, M12, M13.**

Antibody	Timepoint	N	RSV_annual				RSV_flexible revaccination				RSV_1dose				Total			
			95% CI				95% CI				95% CI				95% CI			
			n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL	n	% or value	LL	UL
RSVPreF3 Specific IgG	D1	N	342				321				322				985			
		>= 25 EU/mL	342	100	98.9	100	321	100	98.9	100	322	100	98.9	100	985	100	99.6	100
		GMC		7334.7	6868.3	7832.8		7438.1	6951.0	7959.3		7702.0	7153.1	8293.1		7486.9	7194.9	7790.7
	D31	N	328				300				309				937			
		>= 25 EU/mL	328	100	98.9	100	300	100	98.8	100	309	100	98.8	100	937	100	99.6	100
		GMC		86929.780662	793683.6			92664.786050	199787.8			94249.487660	7101333.3		91123.587326	795085.3		
		MGI: D31 / D1	328	11.8	10.8	12.9	299	12.6	11.6	13.7	309	12.2	11.2	13.4	936	12.2	11.6	12.8
	M6	N	319				294				311				924			
		>= 25 EU/mL	319	100	98.9	100	294	100	98.8	100	311	100	98.8	100	924	100	99.6	100
		GMC		33855.931405	336497.7			35193.532623	637965.9			36525.733938	0.39310.7		35162.833679	836711.2		
		MGI: M6 / D1	319	4.7	4.3	5.0	293	4.8	4.5	5.2	311	4.8	4.4	5.1	923	4.7	4.5	5.0
	M12	N	284				290				296				870			
		>= 25 EU/mL	284	100	98.7	100	290	100	98.7	100	296	100	98.8	100	870	100	99.6	100
		GMC		24733.522994	326604.2			26403.124576	428365.6			27360.325476	7.29383.0		26161.125098	127269.1		
		MGI: M12 / D1	284	3.4	3.2	3.7	290	3.6	3.3	3.8	296	3.6	3.3	3.8	870	3.5	3.4	3.6
	M13	N	272				0				0				272			
		>= 25 EU/mL	272	100	98.7	100	0				0				272	100	98.7	100
		GMC		58116.154428	162054.1										58116.154428	162054.1		
		MGI: M13 / D1	272	8.0	7.4	8.7	0				0				272	8.0	7.4	8.7
		MGI: M13 / D31	271	0.6	0.6	0.7	0				0				271	0.6	0.6	0.7
		MGI: M13 / M12	269	2.4	2.2	2.5	0				0				269	2.4	2.2	2.5

RSV\_annual: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1, followed by a revaccination dose at 12 months post-Dose 1 and at 24 months post-Dose 1

### Etude RSV 0A=ADJ 006

Le taux des IgG anti RSVPreF3 ont augmenté par un facteur 13.

#### 4.2.2.3. Résultats concernant l'immunité cellulaire

### Etude RSV 0A=ADJ 002

La moyenne géométrique des fréquences de CD4+ exprimant au moins deux marqueurs d'activation augmentait après chaque vaccination mais était plus basse chez les sujets âgés (tranches d'âge 60 à 80 ans) (86,2 [min-max : 1-1087] à 142,5 [min-max : 1- 1537]) que chez les adultes jeunes (232,2 [min-max : 4-1057] à 457,6 [min-max : 218-1549]). Les réponses des CD8+ étaient inchangées après la vaccination.

### Étude RSV 0A=ADJ 004

La médiane de la fréquence des cellules T CD4+ (par million de CD4+) spécifiques de RSVPreF3 exprimant au moins 2 marqueurs d'activation (incluant au moins 1 cytokine parmi les suivantes : CD40L, 41BB, IL-2, TNF-a, IFN-g, IL-13, IL-17) était 1344,0 à J31, puis diminuait à M6 (669,0) et à M12 (575,5) tout en restant au-dessus de la valeur de base. Un mois après la revaccination (M13), la médiane de la fréquence des cellules T CD4+ augmentait à 1909,5. Aucune variation n'a été observée sur la fréquence de cellules T CD8+ polypositives, lors de l'étude (Tableau 35 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

**Tableau 35. Etude 004 Fréquence des cellules T CD4+ spécifiques du RSVPreF3 de exprimant au moins deux marqueurs d'activation (incluant au moins une des cytokines parmi les suivantes : CD40L, 41BB, IL-2, TNF-a, IFN-g, IL-13, IL-17) estimées en million de CD4)**

Immune Marker	Timing	Statistic	RSV_annual	RSV_flexible revaccination	RSV_1dose	Total
			Value	Value	Value	Value
CD4 att2_7m (Specific)	D1	N	287	89	95	471
		GM	112.0	64.1	90.9	96.7
		SD	0.9	1.0	0.9	0.9
		Minimum	1	1	1	1
		Q1	83.0	26.0	65.0	71.0
		Median	202.0	143.0	171.0	190.0
		Q3	376.0	294.0	385.0	364.0
		Maximum	27732	2377	18905	27732
		D31	N	245	80	83
	GM		1257.3	1242.9	1295.3	1262.1
	SD		0.3	0.3	0.4	0.4
	Minimum		94	135	1	1
	Q1		813.0	820.5	876.0	825.5
	Median		1310.0	1292.5	1570.0	1344.0
	Q3		2155.0	2254.0	1971.0	2142.0
	Maximum		11271	6582	6670	11271
	M6		N	263	87	86
		GM	628.6	612.3	591.7	617.9
		SD	0.4	0.4	0.5	0.5
		Minimum	1	1	1	1
		Q1	428.0	442.0	427.0	428.0
		Median	662.0	644.0	695.0	669.0
		Q3	1026.0	1100.0	1131.0	1049.5
		Maximum	10390	2559	4907	10390

Immune Marker	Timing	Statistic	RSV_annual	RSV_flexible revaccination	RSV_1dose	Total
			Value	Value	Value	Value
CD4 att2_7m (Specific)	M12	N	255	92	91	438
		GM	517.6	465.3	532.1	509.1
		SD	0.4	0.5	0.5	0.5
		Minimum	1	1	1	1
		Q1	348.0	343.0	367.0	348.0
		Median	568.0	541.0	675.0	575.5
		Q3	899.0	819.5	1073.0	927.0
		Maximum	3732	2779	4308	4308
		M13	N	238	0	0
	GM		1816.0			1816.0
	SD		0.3			0.3
	Minimum		197			197
	Q1		1164.0			1164.0
	Median		1909.5			1909.5

RSV\_annual: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1, followed by a revaccination dose at 12 months post-Dose 1 and at 24 months post-Dose 1  
RSV\_flexible revaccination: Participants receiving the first dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1 followed by a revaccination dose at 24 months post-Dose 1  
RSV\_1dose: Participants receiving a single dose (Dose 1) of RSVPreF3 OA investigational vaccine at Day 1  
Total: Participants receiving one dose of RSVPreF3 OA investigational vaccine in all the three groups  
N = number of participants with results available  
GM = Geometric mean  
SD = Standard deviation computed on log10 transformed data  
Q1 and Q3 = 25th and 75th percentiles  
D1 = Pre-vaccination at Day 1; D31 = 30 days post-Dose 1; M6 = 6 months post-Dose 1; M12 = 12 months post-Dose 1; M13 = 30 days post-revaccination at Month 12 in the RSV\_annual group  
ICS = intracellular cytokine staining  
CD4 att2\_7m (Specific) = RSVPreF3-specific CD4+ T cells expressing at least 2 activation markers including at least 1 cytokine

## Étude RSV OA=ADJ 006

Il n'y a pas de données concernant l'immunité cellulaire.

### 4.2.2.4. Immunogénicité de Arexvy lors d'administration concomitante d'autres vaccins

L'immunogénicité du vaccin Arexvy en co-administration avec des vaccins contre la grippe a été évaluée chez les adultes âgés de 60 ans et plus dans les études cliniques :

- RSV OA=ADJ-007, étude de phase III, n= 885
- RSV OA=ADJ-008, étude de phase III, n=1029

- RSV OA=ADJ-017 étude de phase III, n=1047

### **Etude RSV OA=ADJ 007**

Il s'agit d'une étude de phase III randomisée, contrôlée, réalisée dans des pays de l'Hémisphère Sud publiée en 2024 (45) qui avait pour but d'évaluer la réponse immunitaire, la réactogénicité et la sécurité d'emploi du vaccin Arexvy lorsqu'il est administré de façon concomitante au vaccin anti grippal tétravalents chez les sujets de 60 ans et plus. Les objectifs principaux étaient la non-infériorité d'Arexvy en co-administration en termes de moyennes géométriques des titres des anticorps VRS-A et d'anticorps inhibiteurs de l'Hémagglutination. Ainsi 885 sujets ont été inclus (442 dans le groupe co-administration : ils recevaient le même jour les deux vaccins, et 443 dans le groupe contrôle ils étaient vaccinés à J1 par Arexvy et à J31 par le vaccin contre la grippe). Les moyennes géométriques des titres des taux d'anticorps VRS-A obtenus après l'administration de Arexvy de façon concomitante au vaccin grippal quadrivalent étaient statistiquement non-inférieur à ceux obtenus après la vaccination par Arexvy seul. Le taux d'anticorps inhibiteurs de l'hémagglutination (HI) pour chacune des souches de virus grippal contenu dans le vaccin obtenu à la suite de l'administration du vaccin antigrippal avec Arexvy était non inférieur à celui obtenu après le vaccin antigrippal seul.

### **Étude RSV OA=ADJ 008**

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée, réalisée dans l'hémisphère Nord, qui rapportait les taux d'anticorps antiVRS-A et des anticorps HI obtenus après vaccination concomitante de sujets de 65 ans et plus par Arexvy et un vaccin anti grippal tétravalent à haute dose (FLU-HD) comparés à l'administration séquentielle à 30 jours d'intervalle des mêmes vaccins. 516 sujets étaient inclus dans le groupe co-administration et 513 dans le groupe contrôle qui recevaient les deux vaccins à 1 mois d'intervalle. Un mois après l'administration de la dose de vaccin RSVPreF3, les titres d'anticorps anti-VRS-A et B dans le groupe co-administration étaient non inférieurs à ceux du groupe contrôle (administration séparée). La borne supérieure de l'IC95% du rapport des moyennes géométriques des titres entre le groupe contrôle et le groupe co-administration était  $\leq 1,5$ . Un mois après l'administration de la dose de vaccin de la grippe, les titres d'anticorps HI pour chacune des souches du vaccin de la grippe dans le groupe co-administration étaient non inférieurs à ceux du groupe contrôle (administration séparée). La borne supérieure de l'IC95% du rapport des moyennes géométriques des titres entre le groupe contrôle et le groupe co-administration étaient  $\leq 1,5$ , pour chaque souche. Ainsi cette étude a démontré la non-infériorité de la co-administration du vaccin Arexvy avec le vaccin grippe quadrivalent haute dose FLU-HD par rapport à l'administration séparée des deux vaccins, en termes de titres d'anticorps neutralisants du VRS-A et B et de titres d'anticorps HI sur l'ensemble des souches incluses dans le vaccin grippe haute dose.

### **Étude RSV OA=ADJ 017**

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée, réalisée en Europe chez les sujets de plus 65 ans et plus, dont l'objectif principal était de démontrer la non-infériorité du vaccin Arexvy administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe quadrivalent adjuvanté. 525 sujets ont été inclus dans le groupe Co-administration et 522 dans le groupe contrôle. Selon les mêmes

critères de mesure des titres d'anticorps VRS-A et B que ceux des études RSV OA=ADJ-007 et RSV OA=ADJ-008, la non-infériorité de la co-administration de Arexvy avec le vaccin Grippe adjuvanté par rapport à l'administration séparée des deux vaccins a été démontrée dans l'étude RSV OA=ADJ-017.

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 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 3 (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, 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 un an et à 18 mois après la vaccination, diminuent 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, entraîne 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 sont 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 augmente nettement après la primovaccination. Une diminution est observée un an après la primovaccination, la réponse reste supérieure à la valeur de base. Aucune variation n'a été observée sur la fréquence de cellules T CD8+ polypositives.

Les données issues des études évaluant l'injection concomitante de Arexvy 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) ne modifie pas 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.

#### **4.2.3. Données concernant le vaccin Abrysvo - Pfizer**

Les critères d'immunogénicité utilisés dans ce chapitre correspondent principalement aux titres d'anticorps neutralisants (VRS A et B). Le titre de neutralisation correspond à la dilution du sérum entraînant une réduction de 50 % du nombre d'unités formant colonies de virus par rapport au contrôle sans sérum. Les titres d'anticorps ont été déterminés vis-à-vis du VRS A, du VRS B et contre un mélange de VRS A et B. La conversion des titres neutralisants en normes mondiales a été faite selon les recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (46, 47).

#### 4.2.3.1. Données issues des études cliniques

Les données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 60 ans et plus sont issues de l'étude RENOIR, étude de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparative versus placebo. L'objectif de l'étude était de démontrer la supériorité de la vaccination avec une dose unique de Abrysvo par rapport au placebo en termes d'incidence d'infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (IVRI-VRS) chez des sujets adultes âgés de 60 ans et plus. Le schéma de l'étude prévoyait un sous-groupe pour lequel des analyses spécifiques d'immunogénicité devaient être réalisés : environ 600 sujets inclus aux Etats-Unis et 450 sujets inclus au Japon pour lesquels l'immunogénicité était évaluée à partir d'échantillons sanguins prélevés avant la vaccination, 1 mois après la vaccination et avant le début de chaque saison de VRS, en sachant que deux sous études de revaccination (contre placebo) sont prévues à 1 an ou à 2 ans après la primovaccination.

Ainsi 34 284 personnes ont été incluses dans l'étude, dont 1067 dans l'étude d'immunogénicité. 42% des sujets avaient au moins un facteur de risque et 10% avaient au moins une maladie chronique cardio pulmonaire.

A ce jour, seules les données d'immunogénicité humorale un mois après la première dose, et les données préliminaires à plus long terme (jusqu'à 19 mois après la primovaccination) sont disponibles. Les données d'immunogénicité relatives à la revaccination ne sont pas encore disponibles.

#### **Le titre en anticorps neutralisants anti VRS-A et anti VRS-B :**

Les moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants pour le VRS A, le VRS B et le VRS combiné A/B ont significativement augmenté un mois après la vaccination par Abrysvo, les moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants un mois après la vaccination était négligeable dans le groupe placebo.

Dans le groupe Abrysvo, les élévations de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour le VRS A, le VRS B et le VRS combiné A/B étaient respectivement de 11,6, 12,7 et 12,1, indépendamment de l'âge et de l'existence de pathologies sous-jacentes. Dans le groupe placebo, les élévations de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants pour chaque souche de VRS étaient proches de 1 (Figure 19).

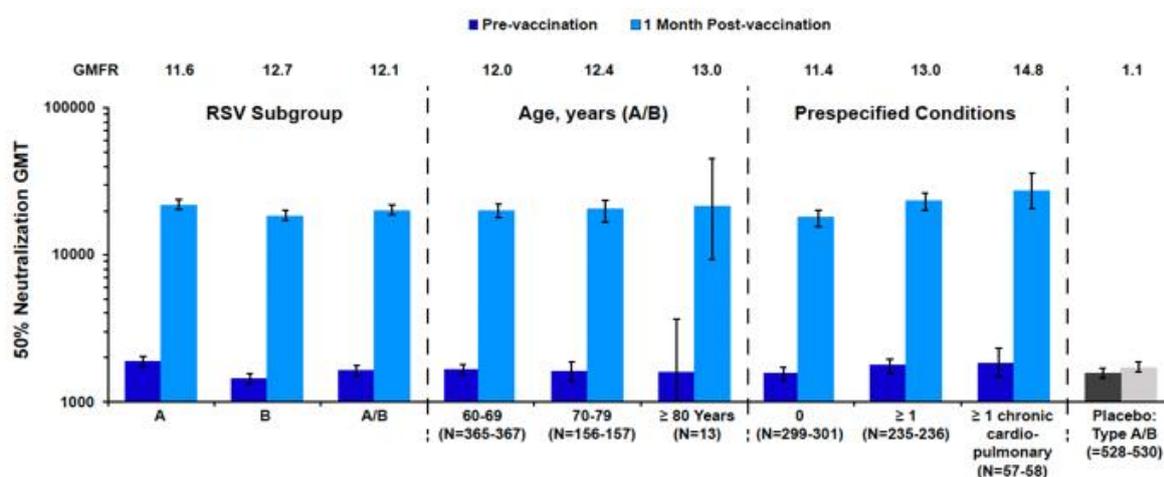


Figure 19. Moyenne géométrique des titres (GMT, geometric mean titer) d'anticorps neutralisants et élévation de la moyenne géométrique des titres d'anticorps neutralisants, 1 mois après la vaccination

Les données préliminaires à plus long terme (jusqu'à 19 mois après la primovaccination, soit avant la saison 2) issues de cette même étude montrent qu'au-delà d'un mois après la primovaccination des sujets âgés de 60 ans et plus, les moyennes géométriques des titres d'anticorps neutralisants pour le VRS A, le VRS B et le VRS combiné A/B diminuent puis se stabilisent à un taux supérieur au taux existant avant la vaccination (Tableau 36).

Tableau 36. Moyenne géométrique (GMT) des titres d'anticorps anti VRS A, anti VRS B et anti VRS A/B dans la population évaluable et par pays.

Country	Time Point	RSV A Neutralizing Titer			RSV B Neutralizing Titer			RSV A/B Neutralizing Titer		
		n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup>	(95% CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup>	(95% CI <sup>b</sup> )	n <sup>a</sup>	GMT <sup>b</sup>	(95% CI <sup>b</sup> )
United States	Before vaccination	304	2353	(2113, 2620)	304	1849	(1659, 2061)	304	2086	(1886, 2307)
	1 Month after vaccination	307	27800	(24731, 31249)	307	23781	(20997, 26934)	307	25712	(22926, 28837)
	Before Season 2	226	8954	(7771, 10316)	226	7435	(6441, 8581)	226	8159	(7123, 9345)
	168-207 Days after vaccination	2	3913	Not estimated	2	3239	Not estimated	2	3560	Not estimated
	208-267 Days after vaccination	91	8349	(6656, 10472)	91	6678	(5329, 8368)	91	7467	(6017, 9266)
	268-327 Days after vaccination	98	10242	(8200, 12791)	98	8163	(6514, 10228)	98	9143	(7386, 11320)
	328-387 Days after vaccination	27	6868	(4753, 9925)	27	6938	(4592, 10482)	27	6903	(4753, 10025)
388-447 Days after vaccination	8	11511	(5195, 25506)	8	12476	(6647, 23417)	8	11984	(6634, 21648)	
Japan	Before vaccination	230	1401	(1267, 1548)	230	1029	(933, 1135)	230	1201	(1097, 1315)
	1 Month after vaccination	230	15967	(14194, 17961)	230	12821	(11269, 14587)	230	14308	(12703, 16116)
	Before Season 2	210	8164	(7323, 9101)	210	6035	(5353, 6804)	210	7019	(6311, 7807)
	508-567 Days after vaccination	137	8160	(7114, 9359)	137	6132	(5259, 7150)	137	7074	(6171, 8108)
	568-627 Days after vaccination	73	8172	(6813, 9803)	73	5857	(4823, 7112)	73	6918	(5826, 8216)

Abbreviations: GMT = geometric mean titer; LLOQ = lower limit of quantitation.

Note: For each individual, the combined A/B is the GM of titer of RSV A and RSV B at the specified timepoint.

Note: The LLOQ for each neutralization titer was: RSV A 50% = 242, RSV B 50% = 99. Assay results below the LLOQ were set to 0.5 x LLOQ for analysis, with the exception of calculating the fold-rise when a before vaccination assay value was below LLOQ but a corresponding after vaccination assay value was LLOQ or above, where LLOQ was set for before vaccination.

a. n = Number of participants with valid and determinate assay results at each time point.

b. GMTs and 2-sided 95% CIs were calculated by exponentiating the mean logarithm of the titers and the corresponding CIs (based on the Student t distribution). 95% CI was not estimated due to small sample size for "168-207 Days after vaccination".

PFIZER CONFIDENTIAL SDTM Creation: 06FEB2024 (12:11) Table Generation: 19FEB2024 (03:54)

(Database snapshot date : 01FEB2024) Output File: /oa\_1013/C3671013\_EOS2/adva\_s001

#### 4.2.3.2. Immunogénicité d'Abrysvo lors d'administration concomitante d'autres vaccins

L'immunogénicité du vaccin Abrysvo en co-administration avec un vaccin contre la grippe a été évaluée chez les adultes âgés de 65 ans et plus dans une étude de phase 3 (C 367 1006). L'objectif était de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire induite par la co-administration du vaccin Abrysvo avec un vaccin tétravalent inactivé, avec adjuvant, contre la grippe saisonnière par rapport à l'administration d'Abrysvo seul chez les sujets de plus âgés de 65 ans et plus. Les résultats ont été publiés en 2023 par Athan *et al.* (48) . Ainsi 1403 sujets ont été inclus et randomisés pour recevoir soit les deux vaccins le même jour soit les deux vaccins à un mois d'intervalle. Les résultats montrent que, un mois après la co-administration des deux vaccins la moyenne géométrique des anticorps VRS-A était de 0,86 et celle des anticorps VRS-B était de 0,85 et de 0,77 à 0,90 pour les titres d'anticorps inhibiteur de l'hé-magglutination. La non-infériorité de la co-administration de Abrysvo et du vaccin contre la grippe a été démontrée de manière statistiquement significative par rapport à l'administration séquentielle du vaccin grippe puis de Abrysvo (borne inférieure de l'IC > 66,7% pour chaque souche de VRS ou de grippe saisonnière étudiée) sur les critères de jugement principaux d'immunogénicité contre le virus de la grippe saisonnière et d'immunogénicité contre le VRS. Des résultats similaires étaient retrouvés dans une étude de phase ½ étudiant la co-administration de différentes formulations du vaccin RSVpref (dont celle de Abrysvo) avec un vaccin inactivé contre la grippe (Tableau 37) (49).

Tableau 37. Moyennes géométriques et rapport des moyennes géométriques des titres d'anticorps anti-VRS et IHA, 1 mois après la vaccination par Abrysvo (RSVpref) et vaccin grippe (VIGS)

		Groupes vaccinés (tels que randomisés)						Comparaison	
		Co-administration (N=703)			Administration séquentielle				
Vaccin	Souche ou sous-groupe	N	Moyenne géométrique des titres d'anticorps	IC95%	N	Moyenne géométrique des titres d'anticorps	IC95%	Rapport des moyennes géométriques	IC95%
<b>VIGS</b>	IHA : H1N1 A/Victoria	680	139,6	[128,8 ; 151,2]	687	162,2	[149,9 ; 175,6]	0,86	[0,769 ; 0,963]
	IHA : H3N2 A/Darwin	679	104,7	[96,3 ; 113,8]	687	136,4	[125,0 ; 148,8]	0,77	[0,680 ; 0,866]
	IHA : B/Austria /Autriche	674	113,3	[103,2 ; 124,3]	686	126,3	[115,6 ; 138,0]	0,90	[0,779 ; 0,964]
	IHA : B/Phuket	679	106,7	[98,7 ; 115,4]	687	123,2	[114,6 ; 132,4]	0,87	1,019]
<b>RSVpref</b>	Anticorps anti-VRS A	681	19709,9	[18445,0 ; 21061,7]	671	22817,1	[21284,8 ; 24459,7]	0,86	[0,785 ; 0,951]
	Anticorps anti-VRS B	680	18384,5	[17093,1 ; 19773,5]	670	21621,4	[20071,6 ; 23290,8]	0,85	[0,766 ; 0,943]

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

Seules les données d'immunogénicité chez les sujets âgés de 60 ans et plus un mois après la première dose du vaccin Abrysvo sont disponibles à ce jour. Elles sont issues de l'étude de phase III RENOIR. Ces données incluent l'évaluation des titres des anticorps neutralisants anti VRS-A, anti VRS-B, et le VRS combiné A/B. Les

analyses relatives à l'immunogénicité à médiation cellulaire n'étaient pas prévues au protocole de l'étude.

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

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

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

## 4.3. Sécurité et tolérance

### 4.3.1. Panorama des données de tolérance

La tolérance n'a pas été évaluée spécifiquement chez les adultes âgés de 60-64 ans ayant des facteurs de risque, il n'y a donc pas de données disponibles pour cette population, que ce soit pour le vaccin RSVPreF3 OA (Arexvy) ou pour le vaccin RSVpref (Abrysvo). Une présentation détaillée des données est disponible à l'Annexe 1.

Le Tableau 38 présente un résumé des données disponibles pour les sujets âgés de 65 ans et plus.

Tableau 38. Présentation des données de tolérance en fonction de leur disponibilité chez les personnes âgées de 65 ans et plus

TOLERANCE	Etude de référence	Analyse	Critère d'évaluation	Résultats disponibles
Arexvy (RSVPref3OA)	RSV OA=ADJ-004			60 ans et plus
	RSV OA=ADJ-006		El sollicités (sur une période de 4 jours).	60 ans et plus
	RSV OA=ADJ-007 (étude de Co-administration avec le vaccin contre la grippe)		El non sollicités non sollicités sur une période de 30 jours – Les EIG et les maladies à médiation immunitaire potentielle (graves et non graves) recueillis sur une période de 6 mois	60 ans et plus
	RSV OA=ADJ-008 (étude de Co-administration avec le vaccin contre la grippe)			65 ans et plus
	RSV OA=ADJ-009			60 ans et plus

	RSV OA=ADJ-017 (étude de Co-administration avec le vaccin contre la grippe)			65 ans et plus
<b>Abrysvo (RSVpref)</b>	Etude RENOIR (étude C3671013)		El sollicités e (sur une période de 7 jours). El non sollicités non sollicités jusqu'à la date d'extraction des données (6 mois de suivi)	60 ans et plus
	C3671006 (étude de Co-administration avec le vaccin contre la grippe)			65 ans et plus
	Etude WI257521 étude de phase IIa			18-50 ans

### 4.3.2.

### 4.3.3. Sécurité et tolérance-GSK

L'évaluation du profil de sécurité du vaccin Arexvy s'appuie sur les données de sécurité issues de six études cliniques de phase III dont trois études évaluant la co-administration du vaccin Arexvy et du vaccin anti grippal quadrivalent.

Au total, les données de 17 882 sujets inclus dans ces six études ont été prises en compte dans les analyses de sécurité (dont 4967 sujets ayant reçu une dose de rappel à 12 mois soit deux doses de vaccin Arexvy) (Tableau 39).

L'évaluation du profil de tolérance était un des objectifs secondaires des études de phase III et tenait compte des critères suivants :

- Les évènements indésirables locaux et généraux sollicités étaient recueillis sur une période de 4 jours suivant la vaccination
- Les évènements indésirables non sollicités étaient recueillis sur une période de 30 jours suivant la vaccination
- Les évènements indésirables graves (EIG) et les maladies à médiation immunitaire potentielle (graves et non graves) :
  - recueillis sur une période de 6 mois suivant la vaccination
  - pour les EIG et maladies à médiation immunitaire potentielle (graves et non graves) ayant un lien de causalité avec la vaccination d'après l'investigateur, recueillis jusqu'à la fin de l'étude ou jusqu'à la prochaine vaccination

Tableau 39. Effectifs des études cliniques dont sont issues les données de sécurité du vaccin Arexvy

Étude	Age des sujets inclus	Effectif sujets exposés au vaccin
RSV OA=ADJ-004	60 ans et plus	1653
RSV OA=ADJ-006	60 ans et plus	12470 (au moins une dose) 4966 deux doses
RSV OA=ADJ-007 (étude de Co-administration)	60 ans et plus	868
RSV OA=ADJ-008 (étude de Co-administration)	65 ans et plus	1029
RSV OA=ADJ-009	60 ans et plus	757
RSV OA=ADJ-017 (étude de Co-administration)	65 ans et plus	1045

#### 4.3.3.1. Évènements indésirables sollicités

Les évènements indésirables (EI) locaux et généraux sollicités dans le cadre des études de phase III étaient recueillis sur une période de 4 jours suivant la vaccination.

##### Étude d'efficacité RSV OA ASJ=006

Les évènements indésirables sollicités ont été recueillis uniquement dans un sous-ensemble de la population incluant **1757 participants (879 dans le groupe Arexvy et 878 dans le groupe Placebo)**.

Il s'agit d'une étude de phase III contrôlée randomisée versus placebo. 24 966 sujets ont été inclus et randomisé dans l'étude : 12 470 sujets ont reçu une première dose du vaccin Arexvy, et 4967 sujets ont reçu un rappel à 12 mois après la première dose (soit deux doses de vaccin).

##### Les évènements indésirables sollicités après une première vaccination

71,9% des sujets du groupe vaccin Arexvy et 27,9% des sujets du groupe placebo ont rapporté au moins un évènement indésirable sollicité dans les 4 jours suivants la première vaccination (4,1% d'EI de grade 3 des sujets du groupe Arexvy contre 0,9% des sujets du groupe placebo) (Tableau 40).

L'évènement le plus fréquemment signalé au site d'administration était la douleur (60,9% dans le groupe Arexvy contre 9,3% dans le groupe placebo). Les évènements systémiques sollicités étaient la fatigue (33,6% dans le groupe Arexvy contre 16,1% dans le groupe placebo), la myalgie (28,9% dans le groupe Arexvy et 8,2% dans le groupe placebo), la fièvre ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) a été signalée chez 2,0% des sujets du groupe Arexvy et 0,3% des sujets du groupe placebo.

**Tableau 40. Résumé des événements indésirables sollicités dans les 4 jours suivants la vaccination - étude RSV OA=ADJ-006**

	Arexvy N=879		Placebo N= 878	
	n	% [IC 95%]	n	% [IC 95%]
<b>Tout EI</b>	632	71,9 [68,8 ; 74,9]	245	27,9 [25,0 ; 31,0]
<b>EI au site d'administration</b>	547	62,2 [58,9 ; 65,4]	88	10,0 [8,1 ; 12,2]
<b>EI systémique</b>	434	49,4 [46,0 ; 52,7]	204	23,2 [20,5 ; 26,2]

### **Les événements indésirables non sollicités après une deuxième vaccination**

Les événements indésirables au site d'administration sollicités dans les 4 jours suivants la deuxième vaccination, ont été rapportés chez 54,1% des sujets ayant reçu une dose rappel, 9,6% du groupe dose unique, et 7,6% du groupe placebo (principalement la douleur rapportée chez 52,1% du groupe rappel, 9,0% du groupe dose unique, et 7,6% du groupe placebo).

Les événements indésirables systémiques sollicités dans les 4 jours suivants la deuxième vaccination ont été rapportés chez 44,6% des sujets ayant reçu une dose de rappel, 21,4% du groupe dose unique, et 18,1% du groupe placebo (principalement la fatigue rapportée chez 30,1% du groupe rappel, 12,8% du groupe dose unique, et 12,0% du groupe placebo). Des événements de grade 3 ont été rapportés chez 11 sujets après la deuxième dose de vaccin.

### **Études RSV OA=ADJ-004, RSV OA=ADJ-007, OA=ADJ-008, RSV OA=ADJ-009, OA=ADJ-017**

Dans ces études, l'événement sollicité au site d'administration le plus fréquemment rapporté après la vaccination par Arexvy était la douleur (également l'événement au site d'administration sollicité de grade 3 le plus fréquemment signalé) (Tableau 41).

Les événements systémiques sollicités les plus fréquemment rapportés après la vaccination par Arexvy dans ces études étaient la myalgie, la fatigue et les céphalées. La myalgie était l'événement systémique sollicité de grade 3 le plus fréquemment rapporté dans les études RSV OA=ADJ-004 et -007, et la fatigue était l'événement systémique sollicité de grade 3 le plus fréquemment rapporté dans l'étude RSV OA=ADJ-009.

Tableau 41. Résumé des événements indésirables sollicités dans les 4 jours suivants la vaccination - études RSV OA=ADJ-004, OA=ADJ-007, OA=ADJ-008, OA=ADJ-009, OA=ADJ-017

Études	Pourcentage de patients présentant au moins un EI sollicité	Pourcentage de patients présentant au moins un EI de Grade 3 sollicité
RSV OA=ADJ-008	<p>EI site d'administration</p> <p>62,4% dans le groupe Co-administration</p> <p>60,7% dans le groupe Arexvy seul</p> <p>EI systémique</p> <p>54,1% dans le groupe Co-administration</p> <p>60,7% dans le groupe Arexvy seul</p>	<p>EI site d'administration</p> <p>3,1% dans le groupe Co-administration</p> <p>1,2% dans le groupe Arexvy seul</p> <p>EI systémique</p> <p>3,1% dans le groupe Co-administration</p> <p>3,4% dans le groupe Arexvy seul</p>
RSV OA=ADJ-007	<p>70,3% dans le groupe Co-administration</p> <p>50,6% dans le groupe Arexvy seul</p>	<p>4,3% dans le groupe Co-administration</p> <p>3,9% dans le groupe Arexvy seul</p>
RSV OA=ADJ-004	71,8%	5,8%
RSV OA=ADJ-009	75,3%	
RSV OA=ADJ-017	<p>EI site d'administration</p> <p>73,8% dans le groupe Co-administration</p> <p>69,6% dans le groupe Arexvy seul</p> <p>EI systémique</p> <p>60,5% dans le groupe Co-administration</p> <p>58,4% dans le groupe Arexvy seul</p>	<p>EI site d'administration</p> <p>3,5% dans le groupe Co-administration</p> <p>1,4% dans le groupe Arexvy seul</p> <p>EI systémique</p> <p>0,4% dans le groupe Co-administration</p> <p>1,0% dans le groupe Arexvy seul</p>

#### 4.3.3.2. Évènements indésirables non sollicités

Les événements indésirables (EI) non sollicités étaient recueillis sur une période de 30 jours suivant la vaccination.

### Étude d'efficacité RSV OA ASJ=006

#### Les événements indésirables non sollicités après une première vaccination

33,0% des sujets du groupe vaccin Arexvy et 17,8% des sujets du groupe placebo ont rapporté au moins un événement indésirable non sollicité dans les 30 jours suivants la première vaccination (2,0% d'EI de grade 3 des sujets du le groupe Arexvy contre 1,3% des sujets du groupe placebo) (Tableau 42). Après la **deuxième dose de vaccin**, au moins un EI non sollicité (tout grade) a été rapporté chez 28,5% des sujets (2 700 événements) dans le groupe ayant reçu le rappel annuel, 15,8% (1 149 événements) dans le groupe ayant reçu une dose, et 14,9% (2 062 événements) dans le groupe placebo. Les EI non sollicités les plus fréquents (tous grades confondus), post dose 2, par système organe classe, étaient :

- Troubles généraux et anomalies au site d'administration : 900 (18,1%) sujets dans le groupe « Arexvy 2 doses », 186 (3,7%) dans le groupe « Arexvy\_dose unique » et 256 (2,6%) dans le groupe placebo ;

- Infections et infestations : 284 (5,7%) participants dans le groupe « Arexvy\_rappel annuel », 270 (5,4%) dans le groupe « Arexvy\_dose unique » et 525 (5,2%) dans le groupe placebo.

- Troubles du système nerveux : 221 (4,5%) participants dans le groupe « Arexvy\_rappel annuel », 113 (2,3%) dans le groupe « Arexvy\_dose unique » et 185 (1,8%) dans le groupe placebo

**Tableau 42. Résumé des événements indésirables non sollicités après une première dose - étude RSV OA=ADJ-006**

	Arexvy N=12 467		Placebo N= 12 499	
	Evènements	N (%)	Evènements	N (%)
<b>30 jours après la vaccination</b>				
Tout EI non sollicités	8411	4117 (33,0)	3732	2229 (17,8)
Grade 1	5873	3264 (26,2)	2328	1492 (11,9)
Grade 2	2205	1392 (11,2)	1197	870 (7,0)
Grade 3	336	246 (2,0)	207	158 (1,3)
Tout EI non sollicité, relié au traitement	5584	3105 (24,9)	1146	731 (5,8)
Grade 3	165	112 (0,9)	41	25 (0,2)
<b>6 mois après la vaccination</b>				
EI grave	643	522 (4,2)	656	506 (4,0)
Potentielle maladie à médiation immunitaire	41	40 (0,3)	35	34 (0,3)
<b>A la clôture de la base de données (30 avril 2022)</b>				
EI grave relié au traitement	12	10 (0,1)	7	7 (0,1)
Potentielle maladie à médiation immunitaire relié au traitement	7	7 (0,1)	5	5 (0,0)
EI grave fatal	58	49 (0,4)	64	58 (0,5)

## Données des études RSV OA=ADJ-004, RSV OA=ADJ-007, OA=ADJ-008, RSV OA=ADJ-009, OA=ADJ-017

Les observations faites pour les EI non sollicités rapportés dans ces études de co-administration étaient cohérentes avec celles observées OA=ADJ-006 (liés à la réactogénicité du vaccin ou à des EI compatibles avec les facteurs de risque et les comorbidités des participants) (Tableau 43).

Tableau 43. Résumé des événements indésirables sollicité après co-administration

Études	Pourcentage de patients présentant au moins un EI non sollicité	Pourcentage de patients présentant au moins un EI de Grade 3 non sollicité
RSV OA=ADJ-008 (co-administration avec FLU HD)	11% dans le groupe Co-administration 12,5% dans le groupe Arexvy seul	EI site d'administration 1,4% dans le groupe Co-administration 0,8% dans le groupe Arexvy seul
RSV OA=ADJ-007 (co-administration avec vaccin Flu QIV)	18,8% dans le groupe Co-administration 23,7% dans le groupe Arexvy seul	2,9% dans le groupe Co-administration 3,4% dans le groupe Arexvy seul
RSV OA=ADJ-017 (co-administration avec vaccin grippe quadrivalent adjuvanté)	13,6% dans le groupe Co-administration 24,5% dans le groupe Arexvy seul	EI site d'administration 0,2% dans le groupe Co-administration 1,1% dans le groupe Arexvy seul

### 4.3.3.3. Évènements indésirables graves

Dans l'étude RSV OA=ADJ=006, six mois après la vaccination, au moins un EI grave a été rapporté chez 522 sujets (4,2%) du groupe Arexvy et 506 sujets (4,0%) du groupe placebo. Parmi ces cas, 10 (0.1%) ont été considérés comme reliés au traitement dans le bras Arexvy contre 7 sujets (0.1%) du groupe placebo.

Après la deuxième dose de vaccin, au moins 1 EIG a été rapporté chez 210 (4,2%) sujets du groupe ayant reçu un rappel, 219 (4,4%) sujets du groupe ayant reçu une dose unique et chez 461 (4,6%) sujets du groupe placebo. Les EIG les plus fréquents, post dose 2, par système organe classe étaient : les troubles cardiaques, les infections, les tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées. La fréquence de ces EIG étaient similaires dans les groupes de l'étude.

Des cas de fibrillation auriculaire grave ont été rapportés : 11 évènements dans le groupe ayant reçu un rappel, 7 évènements dans le groupe ayant reçu une dose unique et 13 évènements dans le groupe placebo.

Au moins 1 EIG considéré comme relié au vaccin a été rapporté chez 7 (0,1 %) sujets du groupe ayant reçu un rappel, 8 (0,1%) sujets du groupe ayant reçu une dose unique et chez 10 (0,1%) sujets du groupe placebo.

Dans l'étude RSV OA=ADJ=008, 5 (1%) sujets du groupe Co-Ad et 9 (1,8%) sujets du groupe contrôle ont rapportés des EI graves.

Des EI graves considérés comme reliés au traitement (grippe et exacerbation de l'asthme) ont été signalés chez 1 (0,2 %) sujet du groupe Co-Ad (aucun dans le groupe contrôle).

L'exacerbation de l'asthme a ensuite été évaluée comme étant liée au vaccin anti grippal uniquement.

Dans l'étude RSV OA=ADJ=017, 21 (4,0%) sujets du groupe Co-Ad et 36 (6,9%) sujets du groupe contrôle ont rapporté des EI graves. Des EI graves considérés comme reliés au traitement (artérite à cellules géantes) ont été signalés chez 1 (0,2 %) sujet du groupe contrôle (aucun dans le groupe Co- Ad), évalués comme étant liés au vaccin anti grippal.

#### 4.3.3.4. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

Jusqu'à la fin de la saison 2 de l'étude dans l'hémisphère Nord (date de clôture de la base de données : 31 mars 2023), un total de 4 725 (18,9%) sujets avaient arrêté l'étude :

- 1 215 (19,5%) dans le groupe ayant reçu un rappel,
- 1 159 (18,6%) dans le groupe ayant reçu une dose unique
- 2 351 (18,8%) dans le groupe placebo.

#### 4.3.3.5. Maladie à médiation immunitaire potentielle (*oMD Potential Immune-Mediated Disease*)

Dans le cadre de l'étude RSV OA=ADJ=006, au moins 1 pIMD a été signalée chez 40 (0,3 %) participants du groupe Arexvy (41 événements) et chez 34 (0,3 %) participants du groupe placebo (35 événements), avec un RR de 1,18 [IC80 % : 0,85, 1,64] dans les 6 mois suivant la vaccination. Les types de pIMD les plus fréquemment rapportés dans le groupe Arexvy étaient les troubles du métabolisme et de la nutrition, les troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif, Troubles du système nerveux.

Dans les 6 mois suivant la vaccination, des pIMD considérées comme liées à l'intervention par l'investigateur ont été signalées chez 4 participants du groupe Arexvy et chez 5 participants du groupe placebo, avec un RR de 0,80 [IC à 80 % : 0,27, 2,33]. Il s'agissait de cas d'arthrite rhumatoïde, névralgie du nerf trijumeau, goutte, psoriasis, paralysie faciale de Bell, thrombocytopénie autoimmune, artérite temporale et 2 cas de polyarthrite.

Dans les 6 mois suivant la dose 2, au moins une maladie à médiation immunitaire potentielle a été rapportée chez 14 (0,3%) sujets du groupe « rappel annuel », 19 (0,4%) du groupe « dose unique », et 35 (0,3%) du groupe placebo.

Dans l'étude RSV OA=ADJ-004, une pIMD considérée par l'investigateur comme étant liée à la vaccination à l'étude a été rapportée (syndrome de Guillain-Barré survenant 9 jours après la vaccination).

Dans l'étude RSV OA=ADJ-009, une pIMD considérée par l'investigateur comme étant liée à la vaccination à l'étude a été rapportée (aggravation d'un psoriasis non grave survenant 14 jours après la vaccination).

Dans l'étude RSV OA=ADJ=007, les pIMD considérées par l'investigateur comme étant liées à la vaccination à l'étude ont été signalées chez 3 (0,7 %) participants du groupe Co Ad (2 cas d'encéphalomyélite aiguë disséminée, considérés comme liés au FLU-QIV, et 1 cas de goutte, considéré comme lié à la fois au Arexvy et au FLU-QIV) et 1 (0,2 %) participant du groupe témoin (goutte, considéré comme lié au FLU-QIV).

Dans l'étude RSV OA=ADJ=017 Une maladie à médiation immunitaire potentielle a été rapportée chez 3 (0,6%) sujets du groupe contrôle dont une (artérite à cellules géantes) a été considérée comme reliée au traitement.

#### 4.3.3.6. Hypersensibilité

Dans l'étude RSV OA=ADJ-006, 88 cas (0,7 %) d'hypersensibilité dans le groupe Arexvy versus 49 cas (0,4 %) dans le groupe placebo (RR : 1,8 [IC95 % : 1,26, 2,61]). La plupart des événements étaient des éruptions cutanées. Aucun cas d'anaphylaxie au vaccin n'a été rapporté.

#### 4.3.3.7. Décès

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 (0,4 %) décès étaient survenus dans le groupe Arexvy et 58 décès dans le groupe placebo.

Les SOC suivants étant les plus fréquents :

- Les troubles cardiaques (n=14 [0,1%] dans le groupe Arexvy et n=18 [0,1%] dans le groupe Placebo)
- Les infections et infestations (n=11 [0,1%] dans le groupe Arexvy et n=12 [0,1%] dans le groupe Placebo).
- Les troubles généraux et anomalies au site d'administration (n=9 [0,1%] dans le groupe Arexvy et n=13 [0,1%] dans le groupe placebo).

Trois décès ont été considérés comme liés à l'intervention (2 cas sur la période des 6 mois post vaccination : embolie pulmonaire et insuffisance cardio-pulmonaire et 1 cas supplémentaire de décès de cause inconnue à la date de la clôture de la base de données).

Les données supplémentaires issues de l'étude indiquent que 77 (1,2%) sujets sont décédés dans le groupe ayant reçu un rappel, 71 (1,1%) sujets dans le groupe ayant reçu une dose unique et 149 (1,2%) sujets dans le groupe placebo, sur l'ensemble de la durée de l'étude.

En plus des trois décès considérés comme liés à l'intervention par l'investigateur (renseignés ci-dessus) un cas de décès supplémentaire (post-dose 2) a été considéré comme possible-ment liés à l'intervention de l'étude.

Un décès a été rapporté dans l'étude RSV OA=ADJ-007 dû à une encéphalomyélite aigue disséminé, il a été considéré par l'investigateur comme lié au vaccin Flu QIV coadministré.

Dans l'étude RSV OA=ADJ-008, un EIG d'issue fatale a été rapporté chez 1 (0,2 %) sujet du groupe Co-Ad, une insuffisance cardiaque congestive, considérée comme non reliée au traitement (aucun dans le groupe contrôle).

Dans l'étude RSV OA=ADJ-017, un EIG d'issue fatale a été rapporté chez 6 (1,1 %) sujet du groupe contrôle, et considéré comme non relié au traitement (aucun dans le groupe Co-Ad).

#### 4.3.3.8. Vaccinations concomitantes

Les données de sécurité et de tolérance sont issues des trois études (RSV OA=ADJ-007, RSV OA=ADJ-008, RSV OA=ADJ-017) évaluant la co administration du vaccin Arexvy et du vaccin antigrippal. L'analyse de ces données ne met pas en évidence une différence cliniquement

significative entre le groupe Co-Ad et le groupe contrôle (administration séparée des deux vaccins) en termes d'évènements indésirables sollicités au site d'administration et systémiques et d'évènements indésirables non sollicités, y compris les EI graves et les maladies à médiation immunitaire potentielles.

Au total, plus de 17 000 sujets de 60 ans et plus ont reçu au moins une dose du vaccin Arexvy, avec un recul médian de plus de 17 mois post première dose. Plus de 4000 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 évènements systémiques survenus après l'administration du vaccin Arexvy de sévérité légère à modérée.

Les évènements indésirables rapportés chez les sujets exposés ont montré :

Une incidence plus élevée d'EI sollicités dans le groupe Arexvy par rapport au groupe placebo. Les EI sollicités les plus fréquents étaient la douleur au site d'administration. La majorité des EI sollicités étaient d'intensité légère à modérée et généralement de courte durée (71,9% contre 27,9% dans l'étude RSV OA=ADJ-006 comptant l'effectif le plus important de patients inclus).

Les proportions de participants ayant présenté des EI dans le mois suivant la vaccination étaient de 33% dans le groupe Arexvy contre 17,8 % dans le groupe placebo (étude RSV OA=ADJ-006). La plupart des EI étaient de gravité légère ou modérée ; la fréquence des EI graves était similaire dans les groupes Arexvy et placebo (4,2% % contre 4,0 % dans l'étude RSV OA=ADJ-006).

Les EI évalués comme étant liés à la vaccination ont été rapportés à une fréquence de 24,9 %- contre 5,8% dans les groupes Arexvy et placebo, respectivement.

Les proportions de sujets présentant des EIG signalés jusqu'à 6 mois après la vaccination étaient similaires dans les groupes Arexvy et placebo (4,2 % contre 4,0 % dans l'étude (étude RSV OA=ADJ-006), les maladies à médiation immunitaire potentielle considérées comme liées à l'intervention étaient équilibrées entre les groupes d'intervention de l'étude OA=ADJ-006.

La fréquence et le niveau de gravité des EI observés après l'administration d'une deuxième dose étaient similaires ou inférieurs aux EI observés après l'administration de la première dose. L'incidence des EI non sollicités dans les 30 jours suivant la vaccination (tout EI et grade 3), après l'administration d'une deuxième dose, était plus élevée dans le groupe rappel annuel par rapport aux groupes dose unique et placebo. Les EIG (tous, décès ou considérés comme liés à l'intervention) et les pIMD, l'incidence globale était équilibrée entre les groupes vaccin (dose unique ou rappel annuel) ou placebo, après chaque dose.

Parmi les décès survenus dans le cadre de études cliniques, cinq ont été considérés comme possiblement liés aux interventions des études par les investigateurs : quatre décès possiblement liés au vaccin Arexvy (dont un cas d'embolie pulmonaire, un cas d'insuffisance cardio-pulmonaire, les causes des deux autres décès sont inconnues) et un décès possiblement lié au vaccin Flu QIV coadministré dans le cadre de l'étude RSV OA=ADJ-007).

L'analyse des données issues des trois études évaluant la co administration du vaccin Arexy et du vaccin contre la grippe saisonnière ne met pas en évidence de différence cliniquement significative entre le groupe Co-Ad et le groupe contrôle (administration séparée des deux vaccins) en termes d'évènements indésirables sollicités au site d'administration et systémiques et d'évènements indésirables non sollicités, y compris les EI graves et les maladies à médiation immunitaire potentielles.

#### 4.3.4. Sécurité et tolérance– Pfizer

L'évaluation du profil de sécurité du vaccin Abrysvo s'appuie sur les données issues de trois études cliniques :

- Étude RENOIR étude de phase III, multicentrique, randomisée et contrôlée versus placebo, en double aveugle et en groupes parallèles, chez le sujet de 60 ans et plus.
- Étude C3671006 étude de co-administration de phase III, randomisée et contrôlée versus placebo, en double-aveugle et en groupes parallèles, chez le sujet de 65 ans et plus.
- Etude WI257521 étude de phase IIa, randomisée et contrôlée versus placebo, en double-aveugle, chez les sujets âgés entre 18 et 50 ans. Il s'agit d'une étude dite « de provocation » visant à évaluer la sécurité, l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose unique du vaccin.

L'évaluation du profil de tolérance tenait compte des critères suivants :

- Les événements de réactogénicité dans le sous-groupe de la population de tolérance pré-défini au protocole de sujets qui devaient renseigner les données relatives aux réactions locales et aux événements systémiques au cours des 7 jours suivants chaque administration de vaccin ;
- Les événements indésirables (EI) dans la population de tolérance rapportés jusqu'à la date d'extraction des données soit au moins 6 mois de suivi post-vaccination pour 76,8% lors de l'analyse principale et 80,8% lors de l'analyse de fin de saison 1)

##### 4.3.4.1. Évènements indésirables sollicités

#### Étude Renoir

Dans le cadre de l'étude Renoir, environ 6 000 sujets inclus aux Etats-Unis et 450 sujets inclus au Japon devaient renseigner les données relatives aux réactions locales et aux événements systémiques dans un journal électronique au cours des 7 jours suivants l'administration du vaccin (J1 à J7).

Dans les 7 jours suivant la vaccination, 438 (12,1%) sujets du groupe Abrysvo et 235 (6,6%) sujets du groupe placebo ont rapporté des réactions locales au vaccin.

La réaction locale la plus rapportée était la douleur au site d'injection (10,5% pour le groupe Abrysvo versus 6,0% pour le groupe placebo). Au total, 8 (0,2%) sujets du groupe Abrysvo et (<0,1%) sujets du groupe placebo ont rapporté des réactions locales sévères, les plus rapportées étant le gonflement et la rougeur (≤0,1% dans les deux groupes).

Dans les 7 jours suivants la vaccination, 993 (27,4%) sujets du groupe Abrysvo et 909 (25,7%) sujets du groupe placebo ont rapporté des réactions systémiques au vaccin.

La réaction systémique la plus rapportée était la fatigue (15,5% pour le groupe Abrysvo versus 14,4% pour le groupe placebo). Un total de 27 (0,7%) sujets du groupe Abrysvo et 20 (0,6%) sujets du groupe placebo a rapporté des réactions systémiques sévères, la plus fréquente étant la fatigue ( $\leq 0,3\%$  dans les deux groupes). L'incidence de la fièvre était de 1,4% dans les deux groupes.

### Étude C3671006 – Co-administration

Dans la population de tolérance (n=703), la proportion de sujets ayant rapporté une réaction locale dans les 7 jours suivant la vaccination était de 13,7% à 14,0% après une vaccination par Abrysvo et de 7,6% à 9,1% après une vaccination par placebo. La majorité des réactions locales rapportées dans les 7 jours après vaccination par Abrysvo ou placebo étaient d'intensité faible à modérée. Un gonflement sévère a été rapporté par un sujet (0,1%) du groupe administration séquentielle, qui a reçu Abrysvo à la vaccination 2.

La réaction locale la plus fréquemment rapportée était la douleur au site d'injection (11,4% à 12,4% après vaccination par Abrysvo et 7,3% à 8,4% après vaccination par placebo).

Le délai médian d'apparition des réactions locales après une vaccination par Abrysvo était de 2 à 3 jours et la durée médiane jusqu'à la résolution de ces réactions était de 1 à 2 jours. Le délai médian d'apparition des réactions locales après une vaccination par placebo était de 1 à 3 jours et la durée médiane jusqu'à la résolution de ces réactions était de 1 à 15,5 jours.

La proportion de sujets ayant rapporté un événement systémique dans les 7 jours suivants la vaccination était de 44,7% suivant la co-administration de Abrysvo et du VIGS, 41,4% suivant la co-administration du placebo et du VIGS, 34,4% suivant la vaccination par Abrysvo seul et 31,6% suivant la vaccination par placebo seul.

Les événements systémiques les plus fréquemment rapportés étaient la fatigue, les céphalées et les douleurs musculaires.

La fatigue a été le plus souvent rapportée après la co-administration de Abrysvo avec le VIGS (30,0%), puis après la co-administration du placebo avec le VIGS (27,1%), puis après la vaccination par Abrysvo seul (19,1%) et enfin après la vaccination par le placebo seul (17,6%).

Les céphalées ont été le plus souvent rapportées après la co-administration du placebo avec le VIGS (20,9%), puis après la co-administration de Abrysvo avec le VIGS (19,7%), puis après la vaccination par Abrysvo seul (16,2%) et enfin après la vaccination par le placebo seul (15,1%).

Les douleurs musculaires ont été le plus souvent rapportées après la co-administration de Abrysvo avec le VIGS (15,8%), puis après la co-administration du placebo avec le VIGS (12,3%), puis après la vaccination par Abrysvo seul (9,5%) et enfin après la vaccination par le placebo seul (9,0%).

La majorité des événements systémiques rapportés dans les 7 jours après la vaccination étaient d'intensité faible à modérée. Des événements systémiques sévères ont été rapportés par 0,1 à 1,7% des sujets après chaque vaccination dans les deux groupes.

Le délai médian d'apparition des événements systémiques après co-administration de Abrysvo et du VIGS et après administration de Abrysvo seul étaient, respectivement, de 2 à 4 jours et de 2 à 4,5 jours, et la durée médiane jusqu'à la résolution de ces événements était de 1,0 à 2,0 jours. La médiane d'apparition des événements systémiques après co-administration du placebo et du VIGS et après vaccination par placebo seul étaient, respectivement, de 2 à 4 jours et de 2 à 7 jours, et la durée médiane jusqu'à la résolution de ces événements était de 1,0 jour. Le délai d'apparition et de résolution des événements systémiques étaient similaires entre les groupes.

La fréquence de la fièvre après la vaccination était faible (<2,0%) et des événements systémiques sévères de fièvre ont été rapportés par 3 (0,4%) sujets suite à la co-administration de Abrysvo et du VIGS et par 2 (0,3%) sujets suite à la co-administration du placebo et du VIGS. Aucun événement systémique de fièvre de grade 4 (fièvre >40,0°C) n'a été rapporté.

## Etude WI257521

Dans les 7 jours suivants la vaccination, des réactions locales ont été rapportées par plus de sujets dans le groupe Abrysvo (n=5/15, 14%) par rapport au groupe placebo (n=2/33, 6%) mais l'ensemble des réactions locales rapportées dans le groupe Abrysvo était d'intensité légère. La réaction locale la plus fréquemment rapportée était la douleur au site d'injection (5 sujets du groupe Abrysvo et 1 sujet du groupe placebo).

Dans les 7 jours suivants la vaccination, au moins un événement systémique a été rapporté par :

- 18 sujets (51%) du groupe Abrysvo
- 11 sujets (33%) du groupe placebo

L'évènement systémique le plus fréquemment rapporté était la fatigue ou l'épuisement (14 sujets dans le groupe Abrysvo et 10 sujets dans le groupe placebo). L'ensemble des événements systémiques rapportés étaient d'intensité légère. Aucun sujet n'a présenté une température  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .

### 4.3.4.2. Évènements indésirables Évènements indésirables non sollicités

## Étude Rénor

Un mois après la vaccination, 1 544 (9,0%) sujets du groupe RSVpreF et 1 453 (8,5%) sujets du groupe placebo ont rapporté des EI (Tableau 44). L'incidence des EI sévères était de  $\leq 0,4\%$  dans les deux groupes. Les EI considérés comme reliés au vaccin par l'investigateur ont été rapportés par 1,4% des sujets du groupe Abrysvo et 1,0% des sujets du groupe placebo. Parmi ces EI liés au vaccin, la majorité a été rapportée durant les 7 jours suivant la vaccination (1,3% pour le groupe Abrysvo et 0,9% pour le groupe placebo) par rapport au reste du mois (0,1% pour chacun des groupes). Les EI graves, ayant conduit au décès, ayant engagé le pronostic vital, ayant conduit à une sortie de l'étude, ou immédiats et les maladies chroniques nouvellement diagnostiquées ont représenté  $\leq 0,6\%$  dans les deux groupes.

A la date du gel de base pour l'analyse principale (la durée totale moyenne entre la vaccination et le gel de la base de données était de 13,9 mois), 2 234 (13,0%) sujets du groupe Abrysvo

et 2 181 (12,8%) sujets du groupe placebo ont rapporté des EI. Les EI sévères ont représenté  $\leq 1,4\%$  dans les deux groupes. L'incidence des EI reliés au vaccin était de 1,4% dans le groupe Abrysvo et de 1,0% dans le groupe placebo. L'incidence des EI graves (EIG) et des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées a été de  $\leq 2,3\%$  et  $\leq 1,8\%$  respectivement dans les deux groupes. Les EI ayant conduit au décès, ayant engagé le pronostic vital, ayant conduit à une sortie de l'étude ou immédiats ont représenté  $\leq 0,6\%$  dans les deux groupes.

A la date du gel de base pour l'analyse de fin de saison 1, 3 124 (16,8%) sujets du groupe Abrysvo et 3 010 (16,5%) sujets du groupe placebo ont rapporté des EI. Les EI sévères ont représenté  $\leq 2,1\%$  dans les deux groupes. L'incidence des EI reliés au vaccin était de 1,4% dans le groupe Abrysvo et de 1,0% dans le groupe placebo. L'incidence des EI graves (EIG) et des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées a été de  $\leq 3,3\%$  et  $\leq 3,5\%$  respectivement dans les deux groupes. Les EI ayant conduit au décès, ayant engagé le pronostic vital, ayant conduit à une sortie de l'étude ou immédiats ont représenté  $\leq 0,9\%$  dans les deux groupes.

Les EI les plus fréquemment rapportés (incidence  $\geq 1\%$ ) dans les groupes Abrysvo et placebo ont été des EI appartenant aux classes de système d'organe (SOCs) infections et infestations (2,3% vs 2,2%), troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux (2,2% vs 2,4%) et troubles généraux et anomalies au site d'administration (1,8% vs 1,3%). L'EI le plus fréquemment rapporté a été la toux (0,6% dans chaque groupe).

**Tableau 44. Etude RENOIR – Résumé des événements indésirables – Analyse principale et analyse de fin de saison 1 (population de tolérance)**

	<b>Abrysvo 120 µg</b> n (%)	<b>Placebo</b> n (%)
De la vaccination à la visite de suivi à 1 mois		
n	17215	17069
EI	1544 (9,0)	1453 (8,5)
EI grave	103 (0,6)	81 (0,5)
EI considéré comme lié au vaccin	239 (1,4)	163 (1,0)
EI ayant conduit au décès	11 (<0,1)	8 (<0,1)
EI sévère	65 (0,4)	51 (0,3)
EI ayant engagé le pronostic vital	24 (0,1)	19 (0,1)
EI ayant conduit à une sortie de l'étude	3 (<0,1)	2 (<0,1)
EI immédiat*	37 (0,2)	31 (0,2)
Maladies chroniques nouvellement diagnostiquées	81 (0,5)	83 (0,5)
De la vaccination à la date du gel de base du 14 juillet 2022 (analyse principale)		
n	17215	17069
EI	2234 (13,0)	2181 (12,8)

EI grave	396 (2,3)	387 (2,3)
EI considéré comme lié au vaccin	240 (1,4)	164 (1,0)
EI ayant conduit au décès	52 (0,3)	49 (0,3)
EI sévère	246 (1,4)	218 (1,3)
EI ayant engagé le pronostic vital	101 (0,6)	103 (0,6)
EI ayant conduit à une sortie de l'étude	10 (<0,1)	6 (<0,1)
EI immédiat*	37 (0,2)	31 (0,2)
Maladies chroniques nouvellement diagnostiquées	301 (1,7)	313 (1,8)

De la vaccination à la date du gel de base du 13 octobre 2022 (analyse de fin de saison 1)

n	18575	18288
EI	3124 (16,8)	3010 (16,5)
EIG	619 (3,3)	589 (3,2)
EI ayant conduit au décès	69 (0,4)	71 (0,4)
EI sévère	397 (2,1)	362 (2,0)
EI ayant engagé le pronostic vital	162 (0,9)	156 (0,9)
EI considéré comme relié au vaccin	258 (1,4)	177 (1,0)
EI ayant conduit à une sortie de l'étude	11 (<0,1)	10 (<0,1)
EI immédiat*	36 (0,2)	33 (0,2)
Maladies chroniques nouvellement diagnostiquées	639 (3,4)	638 (3,5)

\*Un EI immédiat est un EI rapporté au cours de la période d'observation de 30 minutes après la vaccination.

## Étude C3671006 – Co-administration

Dans le mois suivant la vaccination, 21,9% des sujets ayant reçu RSVpreF et le VIGS en co-administration, 19,3% des sujets ayant reçu le placebo et le VIGS en co-administration, 17,0% des sujets ayant reçu le placebo seul et 16,6% des sujets ayant reçu Abrysvo seul ont déclaré des EI.

Dans le mois suivant la vaccination par Abrysvo en co-administration avec le VIGS ou seul :

- La majorité des EI déclarés était d'intensité faible à modérée,
- Des EIG ont été rapportés par 8 (1,1%) sujets après la co-administration et par 5 (0,7%) sujets après la vaccination par Abrysvo seul. Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur de l'étude.
- Des EI ayant conduit à la sortie de l'étude ont été rapportés par 7 (1,0%) sujets après la co-administration de Abrysvo et du VIGS. Aucun sujet ayant reçu Abrysvo seul n'a déclaré d'EI ayant conduit à la sortie de l'étude.

- Un décès a été rapporté dans le groupe d'administration séquentielle, après la vaccination 1 (par le placebo et le VIGS). Aucun décès n'a été rapporté à la suite de l'administration de Abrysvo
- Le SOC (Classe de Système d'Organe le plus fréquent dans le mois suivant la vaccination par Abrysvo était le SOC Infections et infestations (12,2% après la co-administration et 8,8% après la vaccination par Abrysvo seul). Des EI dans d'autres SOC ont été rapportés à une fréquence  $\leq 2,2\%$ .

## Etude WI257521

Dans le mois suivant la vaccination, 22 sujets ont rapportés 25 EI :

- 12 sujets (34%) du groupe Abrysvo
- 10 (29%) du groupe placebo.

Seul 1 EI a été considéré comme lié au Abrysvo : une hypertrophie des ganglions lymphatiques submandibulaires signalée le 26e jour après la vaccination et résorbée au jour 53. Deux EI survenus dans le groupe Abrysvo ont conduit à la sortie de l'étude mais n'ont pas été considérés comme liés au vaccin ; un test positif pour le coronavirus 2019 et un allongement de l'intervalle lors d'une évaluation électrocardiographique. Aucun EI immédiat et aucun EI grave ou sévère n'a été rapporté dans le mois suivant l'injection.

### 4.3.4.3. Evènements indésirables considérés comme liés au vaccin

#### Étude Renoir

- Un mois après la vaccination, 1,4% des sujets du groupe Abrysvo et 1,0% des sujets du groupe placebo ont rapporté des EI considérés comme liés au vaccin (dont 1,3% et 0,9% rapportés dans les 7 jours suivant la vaccination, respectivement). Les EI considérés comme liés au vaccin les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC troubles généraux et anomalies au site d'administration (1,0% vs 0,6%) et étaient majoritairement des événements de réactogénicité.
- Aux dates de gel de base de l'analyse principale et de l'analyse de fin de saison 1, 1,4% des sujets du groupe Abrysvo et 1,0% des sujets du groupe placebo ont rapporté des EI considérés comme liés au vaccin. Deux participants ont rapporté des EI liés au vaccins (non-graves) après la visite de suivi à 1 mois ; cataracte (intensité modérée) dans le groupe placebo et toux (intensité légère) dans le groupe Abrysvo. Aucun sujet n'a rapporté d'EI ayant conduit au décès ou à une sortie de l'étude considéré comme lié au vaccin. Au total, <0,1% des sujets ont rapporté des EIG, EI sévères ou ayant engagé le pronostic vital et des maladies chroniques nouvellement diagnostiquées considérés comme liés au vaccin et 0,2% ont rapporté des EI immédiats considérés comme liés au vaccin.

#### Étude C3671006 – Co-administration

La proportion de sujets ayant rapporté des EI considérés comme liés au vaccin était faible et similaire entre les sujets ayant reçu Abrysvo avec le VIGS et Abrysvo seul (respectivement

1,3% et 0,7%). Dans le mois suivant la vaccination par Abrysvo, l'EI considéré comme lié au vaccin le plus fréquemment rapporté était la lymphadénopathie (2 sujets, 0,3%), rapporté après la co-administration de Abrysvo et du VIGS. Tous les autres EI considérés comme lié au vaccin ont été rapportés par un sujet chacun.

Dans le mois suivant la vaccination, le pourcentage de sujets ayant rapporté des EI considérés comme liés au vaccin après l'administration du placebo et du VIGS ou du placebo seul était de 0,4%. Tous les autres EI considérés comme lié au vaccin ont été rapportés par un sujet chacun.

#### 4.3.4.4. Evènements indésirables immédiats

##### Étude Renoir

Les sujets ayant rapporté des EI immédiats dans les 30 minutes suivant la vaccination étaient peu nombreux (0,2 % dans chaque groupe) et la plupart des EI immédiats appartenaient au SOC troubles généraux et anomalies au site d'administration (principalement des réactions au site d'injection).

##### Étude C3671006 – Co-administration

Au total, 3 (0,4%) sujets ont rapporté EI immédiats après la co-administration de Abrysvo et du VIGS et aucun qui n'a été considéré comme lié au vaccin après la vaccination par Abrysvo seul. Les 3 EI immédiats rapportés après la co-administration ont inclus des réactions allergiques au vaccin et des complications liées à la vaccination, rapportées par un sujet, des vertiges, rapportés par un autre sujet. Après la co-administration de Abrysvo et du VIGS, un EI immédiat de douleur au site d'injection du VIGS a été rapporté par un sujet mais n'a pas été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur.

Un sujet a rapporté un EI immédiat de vertiges après la co-administration du placebo et du VIGS, qui a été considéré comme lié au vaccin. Un EI immédiat d'hypersécrétion salivaire a été rapporté après l'injection du placebo et a été considéré comme lié au vaccin.

#### 4.3.4.5. Evènements indésirables graves, sévères ou ayant engagé le pronostic vital

##### Étude Renoir

Un mois après la vaccination, une faible proportion de sujets des groupes Abrysvo et placebo a rapporté des EI sévères (0,4% vs 0,3%) ou ayant engagé le pronostic vital (0,1% dans chaque groupe). Deux EI sévères (infection virale dans le groupe placebo et syndrome de Miller Fisher dans le groupe Abrysvo) **et un EI ayant engagé le pronostic vital (syndrome de Guillain-Barré dans le groupe Abrysvo)** ont été considérés comme liés au vaccin. Les EI sévères ou ayant engagé le pronostic vital les plus fréquemment rapportés appartenaient au SOC infections et infestations (17 sujets [ $<0,1\%$ ] dans le groupe Abrysvo et 19 sujets [0,1%] dans le groupe placebo).

Six mois après la vaccination, une proportion similaire de sujets a rapporté des EIG dans les groupes Abrysvo et placebo (1,9% et 1,7%, respectivement). Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe Abrysvo appartenaient aux SOC infections et infestations (0,4%), troubles cardiaques (0,3%) et tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (0,3%), rapportés dans des proportions similaires dans le groupe placebo (0,3% dans chaque SOC).

A la date du gel de base pour l'analyse principale, des EIG ont été rapportés par 2,3% des sujets dans chaque groupe. Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe Abrysvo appartenaient aux SOC infections et infestations (0,5%) et troubles cardiaques (0,5%), rapportés dans des proportions similaires dans le groupe placebo (0,4% et 0,5%, respectivement). Les EIG les plus fréquemment rapportés dans le groupe Abrysvo ont été maladie coronarienne, infarctus aigu du myocarde, fibrillation auriculaire et accident vasculaire cérébral ischémique (11 sujets chacun), rapportés dans des proportions similaires dans le groupe placebo.

Des EIG ont été considérés comme liés au traitement chez 3 sujets du groupe Abrysvo (aucun du groupe placebo). Le premier était une hypersensibilité (réaction allergique différée, intensité modérée) apparue le jour de l'administration du vaccin et résolue en 5 jours. Le second EIG était une combinaison de diplopie, de paresthésie de la paume et de la plante des pieds, paralysie oculomotrice et du nerf abducens 8 jours après l'injection chez un sujet qui présentait des antécédents médicaux de diabète sucré. Cet événement a été diagnostiqué rétrospectivement comme étant compatible avec le syndrome de Miller-Fisher (sous-ensemble du syndrome de Guillain-Barré caractérisé par une ophtalmoplégie, une ataxie et une aréflexie). Une ponction lombaire et des études de conduction nerveuse n'ont pas été effectuées, et le sujet s'est rétabli. Le dernier EIG considéré comme lié au traitement était un infarctus du myocarde survenu 6 jours après l'injection. Ce sujet a ensuite subi une angioplastie. Un diagnostic de polyradiculoneuropathie inflammatoire démyélinisante aiguë a ensuite été rendu, compatible avec le syndrome de Guillain-Barré, s'étant manifestée 7 jours après l'injection. Le sujet était en cours de guérison et a retrouvé la plupart de ses fonctions motrices.

### **Étude C3671006 – Co-administration**

Dans le mois suivant la vaccination par Abrysvo, la fréquence des EI sévères rapportés après la co-administration et après la vaccination par Abrysvo seul était similaire (respectivement 0,9% et 0,7%).

La fréquence des EI sévères dans le mois suivant la co-administration du placebo et du VIGS ou du placebo seul étaient respectivement de 0,9% et 0,1%.

Un EI d'insuffisance cardiaque à l'issue fatale a été rapporté par un (0,1%) sujet après la co-administration du placebo et du VIGS.

Aucun EI sévère ou mettant en jeu le pronostic vital n'a été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur ou le promoteur de l'étude.

Dans le mois suivant la vaccination, 1,1% des sujets ayant reçu Abrysvo et le VIGS en co-administration et 0,7% des sujets ayant reçu Abrysvo seul ont rapporté des EIG.

Dans le mois suivant la vaccination, 0,9% des sujets ayant reçu le placebo et le VIGS en co-administration et 0,3% des sujets ayant reçu le placebo seul ont rapporté des EIG.

Aucun EIG n'a été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur et le promoteur de l'étude.

#### 4.3.4.6. Événements indésirables conduisant à une sortie prématurée de l'étude

##### Étude Renoir

A la date du gel de base pour l'analyse principale, une proportion similaire de sujets a rapporté des EI ayant conduit à une sortie de l'étude dans les groupes Abrysvo et placebo (10 sujets [ $<0,1\%$ ] et 6 sujets [ $<0,1\%$ ], respectivement). Tous les EI ayant conduit à une sortie de l'étude ont été rapportés par 1 seul patient chacun, sauf la dépression rapportée chez 3 sujets du groupe Abrysvo. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au vaccin.

A la date du gel de base pour l'analyse de fin de saison 1, une proportion similaire de sujets a rapporté des EI ayant conduit à une sortie de l'étude dans les groupes Abrysvo et placebo (11 sujets [ $<0,1\%$ ] et 10 sujets [ $<0,1\%$ ], respectivement). Tous les EI ayant conduit à une sortie de l'étude ont été rapportés par 1 seul patient chacun, sauf la dépression rapportée chez 3 sujets du groupe Abrysvo. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au vaccin.

##### Étude C3671006 – Co-administration

Dans le mois suivant la vaccination par Abrysvo, 7 (1,0%) sujets ont rapporté des EI ayant conduit à la sortie de l'étude après la co-administration de Abrysvo et du VIGS. Aucun sujet ayant reçu Abrysvo seul n'a rapporté d'EI ayant conduit à la sortie de l'étude.

Sur les 7 EI ayant conduit à la sortie de l'étude après la co-administration de Abrysvo et du VIGS, 2 EI ont été considérés comme liés au vaccin.

De plus, après la vaccination par Abrysvo, des EI sévères de mélanome malin, de maladie coronarienne et de grippe ont été rapportés par un sujet chacun. Aucun de ces EI n'a été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur de l'étude.

Après la vaccination par le placebo et le VIGS, un EI de douleur au site d'injection a mené à la sortie de l'étude d'un sujet et a été considéré comme lié au vaccin.

Après la vaccination par le VIGS, un EI sévère de syncope vasovagale, qui n'a pas été considéré comme lié au vaccin, a été rapporté par un sujet dans le groupe d'administration séquentielle et a conduit à la sortie de l'étude, avant d'avoir reçu le placebo à la visite 1.

Après la vaccination par le placebo et le VIGS, un EI sévère de myasthénie grave a été rapporté par un sujet et a conduit à la sortie de l'étude. Cet EI n'a pas été considéré comme lié au vaccin par l'investigateur de l'étude.

#### 4.3.4.7. Décès

##### Étude Renoir

A la date du gel de base pour l'analyse principale, 52 (0,3%) sujets du groupe Abrysvo et 49 (0,3%) sujets du groupe placebo étaient décédés. Aucun de ces décès n'a été considéré comme lié au vaccin. La cause de décès était le plus fréquemment un trouble cardiaque (20 sujets du groupe Abrysvo et 19 sujets du groupe placebo).

A la date du gel de base pour l'analyse de fin de saison 1, 69 (0,4%) sujets du groupe Abrysvo et 71 (0,4%) sujets du groupe placebo étaient décédés. Aucun de ces décès n'a été considéré

comme lié au vaccin. La cause de décès était le plus fréquemment un trouble cardiaque (27 sujets du groupe Abrysvo et 24 sujets du groupe placebo).

## Étude C3671006 – Co-administration

Un EI d'insuffisance cardiaque à l'issue fatale a été rapporté par un (0,1%) sujet dans le groupe d'âge de 65 à 74 ans, 29 jours après la co-administration du placebo et du VIGS (vaccination 1). Cet EI n'a pas été considéré comme lié au vaccin.

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

Les événements indésirables rapportés chez les sujets exposés ont montré :

Une incidence plus élevée d'EI sollicités dans le groupe Abrysvo par rapport au groupe placebo (12,1% contre 6,6% pour les réactions locales, et 10,5% contre 6,0% pour les réactions systémiques rapportées dans l'étude RENOIR comptant l'effectif le plus important de patients inclus). Les EI sollicités les plus fréquents étaient la douleur au site d'administration et la fatigue.

Les proportions de participants ayant présenté des EI dans le mois suivant la vaccination étaient de 9,0% dans le groupe Abrysvo contre 8,5 % dans le groupe placebo (étude RENOIR). L'incidence des EI sévères était  $\leq$  0,4% dans les deux groupes.

Les EI évalués comme étant liés à la vaccination ont été rapportés à une fréquence de 1,4% contre 1,0% dans les groupes Arexvy et placebo, respectivement.

La fréquence des EI graves était similaire dans les groupes Abrysvo et placebo (4,2% % contre 4,0 % dans l'étude RSV OA=ADJ-006).

Dans le cadre de l'étude RENOIR, les EI évalués comme étant liés à la vaccination par l'investigateur ont été rapportés à une fréquence de 1,4 % contre 1,0% dans les groupes Abrysvo et placebo, respectivement.

Les proportions de sujets présentant des EIG signalés jusqu'à 13 mois après la vaccination étaient similaires dans les groupes Abrysvo et placebo (13,0 % contre 12,8 % dans l'étude (étude RENOIR). Un mois après la vaccination, la proportion de sujets ayant rapporté des EI sévères était de 0,4% dans le groupe Abrysvo, 0,3% dans le groupe placebo. Dans l'étude RENOIR, des EIG ont été considérés comme liés au traitement chez 3 sujets du groupe Abrysvo (aucun du groupe placebo). Il s'agit d'un cas d'hypersensibilité, d'un cas de syndrome de Miller Fisher, et d'un cas de **syndrome de Guillain-Barré (EI ayant engagé le pronostic vital)**.

Parmi les décès survenus dans le cadre des études cliniques RENOIR et C3671006 aucun décès n'a été considéré comme lié au vaccin.

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

#### 4.3.5. Données de pharmacovigilance

A ce jour, les données de pharmacovigilance collectées en France et au niveau européen à la suite de l'administration d'Arexvy ou d'Abrysvo chez les personnes âgées de 60 et plus demeurent limitées. D'après les informations communiquées par l'ANSM, au niveau français, à la date du 16 avril 2024, aucun cas n'a été déclaré dans la base nationale de pharmacovigilance. Au niveau européen, à la date du 30/11/2023 pour Abrysvo et à la date du 02/11/2023 pour Arexvy, aucun signal de sécurité n'a été détecté pour ces deux vaccins.

Il est à noter qu'un suivi est en cours, dans le cadre du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance, concernant la survenue de syndrome de Guillain-Barré après administration du vaccin Arexvy, et de la mention de cet effet indésirable dans le RCP du vaccin Abrysvo.

Par ailleurs, conformément aux exigences et aux engagements de la FDA en matière de post-commercialisation, les deux fabricants (GSK et Pfizer) mèneront des études afin d'évaluer la survenue de syndrome de Guillain-Barré et de fibrillation auriculaire après la vaccination contre le VRS (29).

De plus, les premières analyses du CDC américain des données issues des systèmes de surveillance V-safe et du Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) entre le 3 mai 2023 et le 14 avril 2024 (au moins 10,6 millions d'adultes âgés de 60 ans et plus ont reçu un vaccin contre le VRS) ont estimé le taux de notification d'un syndrome de Guillain-Barré à 5 cas et 1,5 cas par million de doses pour les vaccins Abrysvo et Arexvy, respectivement (données VAERS uniquement) (50).

##### 4.3.5.1. Effets indésirables répertoriés dans les résumés des caractéristiques du produit

#### Pour le vaccin Arexvy

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 (Tableau 45).

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

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Tableau 45. Effets indésirables répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit à la suite de l'administration du vaccin Arexvy

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

### Pour le vaccin Abrysvo

Chez les personnes âgées de 60 ans et plus, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était les douleurs au site de vaccination (11 %). Dans la majorité des cas, les réactions ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 1 à 2 jours suivant leur apparition (Tableau 46).

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

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Tableau 46. Effets indésirables répertoriés dans le résumé des caractéristiques du produit à la suite de l'administration du vaccin Abrysvo

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Personnes enceintes âgées de $\leq 49$ ans	Effets indésirables Personnes âgées de $\geq 60$ ans
Affections du système immunitaire		
Hypersensibilité		Très rare
Affections du système nerveux		
Céphalées	Très fréquent	
Syndrome de Guillain-Barré		Rare <sup>a</sup>
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	Très fréquent	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent	Fréquent

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

#### 4.4. Acceptabilité de la vaccination

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 2 (51) s'est déroulée entre le 24 novembre et 21 décembre 2023 incluant un échantillon de 2169 personnes, représentatif de la population adulte résidant en France métropolitaine selon l'âge, le sexe, la catégorie socio-professionnelle, la taille de l'agglomération et la région de résidence (méthode des quotas). Cette enquête évaluait les connaissances de la population interrogée sur le VRS et son degré d'acceptation envers la vaccination. En décembre 2023, 22 % des Français n'avaient « pas du tout » entendu parler du VRS, 18 % « pas vraiment », 40 % « vaguement » et 20 % « tout à fait ». Les trois quarts ne savaient pas que ce virus causait des infections respiratoires chez l'adulte, un sur cinq le savait vaguement, et moins d'un sur dix disait « tout à fait » le savoir. Parmi les personnes enquêtées, 61 % se déclaraient favorables à la vaccination VRS adulte protégeant les personnes âgées et les personnes avec un système immunitaire faible, 17 % restaient indécis et 22 % étaient défavorables. Les femmes se déclaraient favorables à 54%, contre 69 % pour les hommes. A noter que les plus âgés ne se déclaraient pas plus fréquemment favorables à cette vaccination. Parmi les enquêtés qui avaient indiqué savoir « tout à fait » que le VRS peut causer des infections respiratoires chez l'adulte, 70 % étaient favorables, contre 56 % de ceux ayant répondu « pas du tout ». Les plus favorables à la vaccination VRS des adultes avaient une opinion favorable de la vaccination en général, étaient plus fréquemment au courant des infections à VRS chez l'adulte, et avaient une plus grande confiance

envers la science et l'industrie pharmaceutique. Les auteurs de ce rapport concluent donc que la vaccination contre le VRS recueillait une majorité d'opinions favorables en France mais que peu de français ont conscience du fardeau de ces infections à VRS, ce qui semble avoir un impact sur les opinions sur cette vaccination.

Au niveau international, sept études dont quatre réalisées aux Etats-Unis (quatre études), une en Italie, une en Chine, et une au Canada permettent d'évaluer l'acceptabilité du vaccin chez l'adulte et les professionnels de santé.

- Une enquête menée aux Etats-Unis (52), au niveau national, de février à mars 2017 auprès de médecins de soins primaires permet d'évaluer la perception du fardeau de la maladie par le VRS, les pratiques de dépistage actuelles du VRS et les obstacles anticipés à l'adoption d'un vaccin contre le VRS.

Parmi les répondants qui ont déclaré avoir pris soin de patients atteints du VRS (n = 317), 73 % ont répondu que chez les patients ≥ 50 ans, la grippe est généralement plus grave que le VRS, et 57 % considèrent rarement le VRS comme un agent pathogène potentiel. 61 % des répondants indiquent qu'ils ne font pas de test de dépistage du VRS parce qu'il n'existe pas de traitement spécifique. Les obstacles anticipés les plus souvent signalés pour se faire vacciner contre le VRS étaient les dépenses potentielles des patients si le vaccin n'est pas couvert par l'assurance (93 %) et le manque de remboursement de la vaccination (74 %).

- Une seconde étude d'acceptabilité réalisée aux Etats-Unis (53), entre octobre et décembre 2021 auprès des résidents des établissements de soin de longue durée afin d'évaluer les connaissances et les attitudes à l'égard de l'infection par le VRS et de la prévention.

L'étude a été réalisée à travers un sondage avant et après des séances de formations de 1,25 heures. Les séances de formation étaient réalisées par des professionnels de santé au sein de cinq établissements différents. 167 résidents (76 % de femmes, âge moyen de 67 ans) ont répondu au sondage. Les résidents ont signalé un faible niveau de connaissances liées au VRS, le niveau de connaissances a augmenté considérablement après les séances. Avant les séances, 43 % ont utilisé leur famille, leurs amis et les médias sociaux pour obtenir de l'information sur le VRS et d'autres maladies infectieuses, tandis que seulement un quart ont consulté un professionnel de la santé pour en savoir plus sur ces sujets. Après les séances, les résidents étaient plus susceptibles de s'entretenir avec leur professionnel de la santé ( $P < 0,001$ ) et moins susceptibles d'utiliser des sources peu fiables. 64 % des résidents ont déclaré avoir une grande confiance dans la prévention de la propagation. Avant la formation, 48 % des répondants ont indiqué qu'ils seraient très disposés à se faire vacciner contre le VRS si un vaccin était disponible. Cette proportion est passée à 74 % après les séances de formation.

Moins de la moitié des participants déclaraient être très à l'aise de partager leurs questions et leurs préoccupations au sujet des vaccins avec les professionnels de la santé, ce pourcentage est passé à 62 % après les séances ( $p = 0,016$ ). Après avoir assisté aux séances de formation, plus de 80 % des participants ont déclaré qu'ils prévoient se faire vacciner contre le VRS lorsqu'un vaccin serait disponible. Les séances de formation peuvent aider à

améliorer les connaissances, augmentant ainsi le potentiel de changement de comportement liés à la prévention du VRS.

- Une enquête (54) évaluant les connaissances, les attitudes et les perceptions des infections respiratoires et du VRS a été menée en ligne entre mai et juin 2022 chez les adultes américains à risque d'infection grave à VRS aux Etats-Unis. Près de 800 adultes atteints d'une maladie cardiovasculaire chronique, d'une maladie pulmonaire chronique ou d'un diabète sucré ont été inclus dans l'enquête. Parmi les répondants au sondage, 43,3 % avaient déjà entendu parler du VRS (n = 358/827). Dans le cadre de cette enquête 33,7 % des adultes sensibilisés au VRS (n = 120/356) ont déclaré être inquiets ou très inquiets à l'égard du VRS, 67,3 % (n = 241/358) ont indiqué qu'ils considéraient rarement le VRS comme une cause potentielle de leurs symptômes de rhume ou de grippe. Les résultats de cette étude mettent en évidence manques de connaissances sur le VRS, sur le risque perçu et sa gravité potentielle du VRS.
- Également aux Etats-Unis (55), une enquête transversale d'acceptabilité reposant sur des entretiens qualitatifs et des sondages en ligne a été menée entre avril et mai 2023 auprès des membres du système de santé et de pharmaciens afin d'évaluer la sensibilisation au VRS, les plans de mise en œuvre des vaccins et les obstacles/facilitateurs anticipés de la vaccination. Les entrevues (n = 10) et les sondages (n = 50) ont été renseignés par un nombre égal de répondants du système de santé et de pharmaciens. La plupart des répondants considèrent qu'il est important de protéger les personnes âgées contre le VRS (84 %), ils ont déclaré qu'il serait acceptable (90 %) et faisable (88 %) de recommander ou d'administrer les vaccins contre le VRS aux personnes âgées. En moyenne, les répondants ont estimé que la sensibilisation au VRS est plus faible chez les personnes âgées (32 %) que chez les professionnels de santé et les pharmaciens (76 %), ils considèrent que la sensibilisation limitée des patients au VRS peut constituer un obstacle important à la vaccination.  
Pour soutenir la vaccination contre le VRS, les répondants ont classé la maladie du VRS et l'éducation sur les vaccins comme étant les plus importants pour les pharmaciens, suivis des médecins, des patients et des autres professionnels de la santé. La plupart des répondants (84 %) prévoient d'utiliser des campagnes de sensibilisation et du matériel éducatif dans les établissements de soins de santé pour soutenir la vaccination contre le VRS, et beaucoup prévoient également d'utiliser les appels téléphoniques des patients (38 %), les courriels (34 %) et les messages texte (30 %).
- Une enquête transversale réalisée dans un hôpital italien spécialisé en cardiologie (56) en novembre 2023 auprès de les professionnels afin d'étudier leurs connaissances et leurs attitudes à l'égard du VRS et des vaccins contre le VRS, et leurs l'intention concernant la vaccination. Sur les personnes 197 interrogés, 78,2 % ont répondu au sondage. 46,9 % des répondants ont connaissance de l'autorisation de mise sur le marché de nouveaux vaccins contre le VRS pour les personnes âgées et cette connaissance varie significativement avec l'âge, l'éducation et à la mise à jour récente des vaccinations. 70,5 % des répondants expriment une volonté de recommander la vaccination contre le VRS aux

patients. Les résultats suggèrent la nécessité d'organiser des événements de formation sur le rôle protecteur de la vaccination contre le VRS chez les patients cardiaques.

- En Chine (57), une enquête transversale nationale réalisée à l'aide d'une plateforme en ligne entre le 16 août et le 14 septembre 2023 vise à évaluer la perception du VRS par le public ainsi que les attitudes à l'égard du vaccin contre le VRS. Des questions portant sur les facteurs sociodémographiques, la sensibilisation, les connaissances, les perceptions de la susceptibilité et de la gravité du VRS et les attitudes à l'égard du vaccin contre le VRS ont été incluses dans le questionnaire. 2133 personnes ont été incluses dans cette étude. Près du quart des participants (24,3 %) ont indiqué qu'ils n'avaient jamais entendu parler du VRS. La proportion de personnes âgées de plus de 50 ans déclarant n'avoir jamais entendu parler du VRS (36,5 %) et ayant un faible niveau de connaissance du VRS (55,3 %) était significativement plus élevée que celle des autres groupes d'âge plus jeunes.

Plus de la moitié des personnes (55,7 %) présentaient un faible niveau de perception de la susceptibilité à l'infection par le VRS. Au total, 68,4 % des participants ont exprimé leur volonté de recevoir le vaccin contre le VRS. Un âge plus jeune était positivement associé à une plus grande volonté de se faire vacciner. La raison la plus fréquente du refus du vaccin était « l'inquiétude quant à l'innocuité ou aux effets secondaires du vaccin ».

Les auteurs de cette étude, soulignent qu'il est nécessaire de prendre des mesures pour remédier au manque de sensibilisation et de connaissance du VRS et à l'acceptabilité du vaccin contre le VRS chez les personnes âgées.

- Au Canada (58), un article fait état de niveaux d'acceptation de certains vaccins (hors vaccin contre le VRS) chez les personnes âgées. Selon cette publication, les vaccinations contre la Covid-19 chez les personnes âgées s'accompagnent d'un niveau élevé d'acceptabilité : > 95 % chez les adultes canadiens âgés de 70 à 79 ans et > 99 % chez ceux âgés de ≥80 ans. Néanmoins, l'acceptation par les personnes âgées (âgées de ≥65 ans) des autres vaccinations recommandées est systématiquement inférieure aux objectifs de taux de vaccination de l'Agence de la santé publique du Canada. A savoir, des objectifs de ≥80 % pour la grippe (résultat d'acceptabilité : 70,4 %), les infections à pneumocoques (54,8 %), le tétanos (51,8 %), la coqueluche (23,7 %) et le zona (27,4 %, chez les adultes âgés de ≥50 ans).

## 4.5. Couverture vaccinale des vaccins contre des virus respiratoires

### 4.5.1. Couverture vaccinale contre la grippe

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année, notamment, pour les personnes âgées de 65 ans et plus et pour les personnes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère ou compliquée. Les estimations de la couverture vaccinale contre la grippe au 29/02/2024 chez les personnes ciblées par la vaccination indiquaient une couverture vaccinale à 47,1%, avec 54,0% chez les 65 ans et plus et 25,4% chez les personnes de moins de 65

ans à risque de grippe sévère. Ces couvertures vaccinales sont inférieures aux couvertures vaccinales estimées pour la saison 2022-2023 (51,5% pour toutes les personnes ciblées par la vaccination, avec 56,2% chez les 65 ans et plus et 31,6% chez les moins de 65 ans à risque de grippe sévère). Concernant les estimations de couvertures vaccinales contre la grippe chez les résidents et les professionnels exerçant en établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS) incluant les Ehpad, une enquête ad-hoc a été réalisée auprès de ces établissements pour la saison 2023-2024. Les résultats de cette enquête seront publiés d'ici juin 2024 (20).

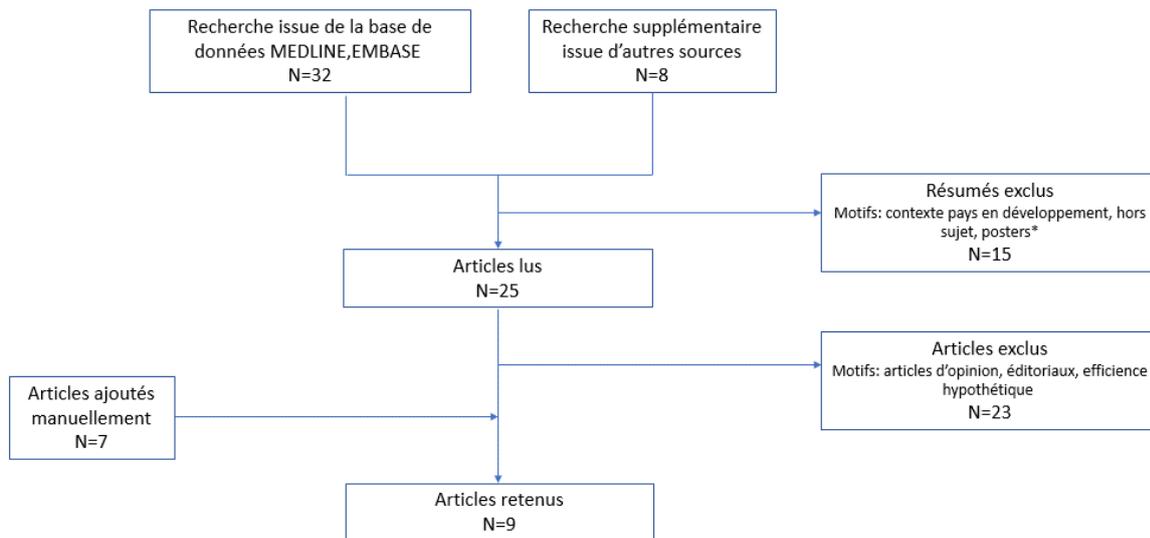
#### **4.5.2. Couverture vaccinale contre la Covid-19**

À l'issue de la campagne de vaccination qui s'est déroulée d'octobre 2023 à février 2024, 4 368 409 personnes âgées de 65 ans et plus avaient reçu une dose de vaccin contre la Covid-19, soit une couverture vaccinale de 30,2% (21,6% des 65-69 ans, 27,5% des 70-74 ans, 36,0% des 75-79 ans et 36,9% des 80 ans et plus). Lors de cette campagne et à partir des données renseignées, 29,1% des vaccinations contre la Covid-19 ont été réalisées en même temps qu'un vaccin contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus. Concernant les estimations de couvertures vaccinales contre la Covid-19 chez les résidents en Ehpad, une enquête ad-hoc a été réalisée auprès des établissements sociaux et médico-sociaux (ESMS). Les résultats de cette enquête seront publiés d'ici juin 2024 sur le site internet de Santé publique France. La campagne printanière de vaccination contre la Covid-19 a débuté le 15 avril 2024 à destination des plus fragiles (personnes âgées de 80 ans et plus, personnes immuno-déprimées et résidents des Ehpad et des unités de soins de longue durée) (20).

### **4.6. Évaluations économiques**

Les études médico-économiques portant sur la vaccination des adultes âgés de 60 ans et plus contre le VRS demeurent encore très limitées. En revanche, celles visant à estimer le fardeau économique sont un plus nombreuses, tandis qu'elles sont rares dans le contexte français. Les détails de ces études sont résumés dans les tableaux 46 et 47. Parmi les études médico-économiques publiées, seule une revue systématique de la littérature, comprenant quatre études, ainsi qu'une étude récente non incluse dans ladite revue, ont analysé l'efficacité des deux vaccins RSVpreF (Abrysvo) et RSVpreF3 (Arexvy).

La Figure 20 présente le processus de la recherche documentaire effectuée, qui a ciblé les études portant sur les aspects économiques du VRS chez les adultes. Au total, 9 études évaluant le coût de la prise en charge du VRS chez les adultes et l'efficacité de la vaccination ont été analysées.



**Figure 20. Diagramme de sélection des évaluations économiques**

\* : En raison du manque d'études françaises sur l'estimation du fardeau économique du VRS chez les adultes, un poster a été inclus.

#### 4.6.1. Estimation du fardeau économique du VRS adultes dans le contexte des pays à haut revenu

Huit études portant sur l'estimation du fardeau économique engendré par les infections à VRS dans les pays à revenu élevé ont été analysées (Tableau 47). Parmi ces études, deux ont estimé le fardeau économique engendré par les infections à VRS en France.

**Estimation du fardeau économique aux Etats-Unis. :**

- L'étude de Carrico et al. (2023) (59)** a évalué le fardeau économique du VRS chez les adultes de différents groupes d'âge :  $\geq 60$  ans, 50 à 59 ans et 18 à 49 ans présentant un risque de VRS. Le modèle économique a estimé annuellement 4 millions de cas de VRS chez les adultes âgés de  $\geq 60$  ans, représentant un fardeau économique de 6,6 milliards de dollars, principalement attribué aux coûts médicaux directs et indirects. Bien que seulement 4 % des cas annuels de VRS aient été hospitalisés, ces cas ont représenté 94 % des coûts médicaux directs (2,7 milliards de dollars). Pour les adultes âgés de 50 à 59 ans, des coûts annuels d'hospitalisation de 422 millions de dollars ont été estimés. Chez les adultes de 18 à 49 ans présentant des facteurs de risque, le fardeau économique annuel par habitant était le plus élevé chez ceux souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, atteignant 51 100 dollars par 1000 personnes. **L'étude d'Averin et al. (2024) (60)** a évalué les coûts des infections des voies respiratoires inférieures (LRTI) causées par le VRS chez les adultes. Cette étude a pris en compte les dépenses pendant et après la phase aiguë de la maladie. Les coûts moyens par patient pendant la phase aiguë étaient de 42 179 \$ pour les cas de VRS nécessitant une hospitalisation, 4 409 \$ pour les cas de VRS

avec une visite aux urgences, et 922 \$ pour les cas de VRS avec une consultation en cabinet médical ou à l'hôpital de jour, comparativement à 5 154 \$, 377 \$ et 201 \$ pour les patients témoins, respectivement. À un an de suivi, les dépenses totales étaient de 101 532 \$, 48 701 \$ et 28 851 \$ respectivement.

- L'étude d'**Ackerson et al. (2020)** (61) a spécifiquement analysé les coûts liés à l'hospitalisation de 2 090 adultes âgés de  $\geq 60$  ans, admis pour VRS ou grippe, en détaillant les coûts directs des soins de santé. Les patients hospitalisés pour le VRS présentent une durée d'hospitalisation prolongée et une fréquence accrue de diagnostics associés à des complications pulmonaires, entraînant des coûts supérieurs à ceux de la grippe (16 034 \$ contre 15 163 \$).

#### **Estimation du fardeau économique au Canada :**

- **L'étude de Rafferty et al. (2022)** (62) menée dans la province de l'Alberta a examiné les coûts et le fardeau du VRS dans différents groupes d'âge. Les coûts moyens par cas de VRS confirmé en laboratoire ont été estimés à 12 713 \$CAD dans les 30 premiers jours suivant le diagnostic, et à 40 028 \$CAD dans les 365 jours suivant le diagnostic. Les coûts par groupe d'âge ont été évalués à 19 586 \$CAD, 17 507 \$CAD et 13 746 \$CAD pour les groupes d'âge de 50 à 64 ans, de 65 à 79 ans et de plus de 80 ans, respectivement. Quant aux coûts sur les 365 jours suivant le diagnostic, ils sont estimés à 80 408 \$CAD, 96 271 \$CAD et 71 773 \$CAD respectivement pour les mêmes groupes d'âge. Le taux d'incidence moyen du VRS est de 1 743 cas pour 100 000 personnes par an sur neuf saisons. **L'étude de Mac et al., (2023)** (63) a analysé les coûts liés à l'hospitalisation des adultes pour le VRS sur la période 2010-2019. L'analyse compare les coûts des patients atteints de VRS à ceux des témoins appariés sur des périodes de 0 à 6 mois et sur des périodes de 2 ans. Les patients avec une infection à VRS présentent des coûts plus élevés que les témoins, avec une différence moyenne de 28 260 \$ sur 6 mois et de 43 721 \$ sur 2 ans. Les hospitalisations et les services médicaux représentent 80 % de la différence de coût initiale, avec des coûts d'hospitalisation moyens de 19 382 \$. De plus, les patients VRS présentent des coûts plus élevés pour divers services médicaux, persistant sur la période de 2 ans. Les patients atteints de VRS et de pneumonie affichent le coût total le plus élevé sur 6 mois, tandis que ceux décédés dans les 30 jours suivant l'hospitalisation présentent un coût moyen de 24 144 \$. Les coûts des patients VRS hospitalisés sont comparés à ceux des témoins appariés sur des périodes de 0 à 6 mois et de 2 ans. Les patients VRS hospitalisés présentent des coûts plus élevés que les témoins, avec une différence moyenne de 28 260 \$ sur 6 mois et de 43 721 \$ sur 2 ans. Les hospitalisations et les services médicaux représentent 80 % de la différence de coût initiale, avec des coûts d'hospitalisation moyens de 19 382 \$. De plus, les patients VRS hospitalisés montrent des coûts plus élevés pour divers services médicaux, persistant sur la période de 2 ans. Les patients avec VRS et pneumonie ont le coût total le plus élevé sur 6 mois, tandis que ceux décédés dans les 30 jours suivant l'hospitalisation présentent un coût moyen de 24 144 \$.

**En Allemagne, l'étude de Niekler et al., (2023) (64)** a révélé que le coût total direct des hospitalisations pour l'ensemble des patients avec une infection au VRS codée comme diagnostic principal de 2010 à 2019 était de 704,01 millions € sur cette période. Les patients hospitalisés de moins de 18 ans ont affiché le coût moyen par patient de 3 335 € ( $\pm 4 177$  €), tandis que les adultes de 18 à 59 ans ont présenté le coût moyen par patient le plus élevé, atteignant 7215 € ( $\pm 13 564$  €), suivi des personnes âgées de plus de 59 ans, avec un coût

moyen par patient de 5731 € ( $\pm$  10 338 €). Les différences les plus marquées ont été observées chez les patients avec et sans traitement oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO), avec un coût moyen 16,88 fois plus élevé pour ceux nécessitant le traitement. Les patients présentant des complications telles que le syndrome de détresse respiratoire aiguë ont des coûts 12,85 fois plus élevés que ceux sans complication, tandis que ceux avec une septicémie comme complication ont des coûts par patient 7,27 fois plus élevés. Les patients nécessitant des soins intensifs ou un traitement CPAP (Continuous Positive Airway Pressure,) ont respectivement des coûts moyens par patient 4,60 et 4,66 fois plus élevés que ceux qui n'en ont pas besoin. En ce qui concerne les facteurs de risque sélectionnés/affections chroniques sous-jacentes, la plupart des patients ont des coûts 1,7 à 2,6 fois plus élevés, avec les troubles du système nerveux montrant la plus grande différence, 2,66 fois plus élevée, et l'asthme bronchique la plus faible, 1,06 fois plus élevée.

En résumé, ces études mettent en évidence les coûts de prise en charge associés aux infections à VRS chez les adultes, ce qui peut entraîner un fardeau économique significatif pour certains pays.

#### 4.6.2. Les études relatives à l'évaluation des coûts des infections à VRS adultes en France

Deux études évaluant les coûts des infections à VRS chez les adultes en France, ont été identifiées. Il s'agit de l'étude de **Loubet et al. (2023)**, et de Nuttens et al. 2023 (publiée sous forme de poster).

##### Etude de Loubet et al. (2023)

Les hospitalisations liées au VRS ont été recensées dans la base de données nationale en France (PMSI) de 2012 à 2021, en utilisant les codes CIM-10 J12.1, J20.5, J21.0 ou B97.4<sup>7</sup>. L'évaluation des résultats s'est concentrée sur la période de 2016 à 2020 et a inclus la durée du séjour hospitalier, le recours aux soins intensifs (USI) et la mortalité toutes causes confondues à l'hôpital. Les données post-décharge ont porté sur les réadmissions à 30 jours pour décompensation, les réadmissions liées au VRS à 90 jours, ainsi que les mortalités à 30 et 60 jours après la sortie.

Au total de 17 483 séjours hospitaliers liés aux infections à VRS, correspondant à un taux de 72 cas par million de séjours ont été analysés. Parmi les 12 987 patients inclus au cours des 4 années épidémiques (2016-2020), 55,8 % étaient des femmes. L'âge moyen était de  $74,1 \pm 16,4$  ans, dont 57 % étaient âgés de 75 ans ou plus. La majorité des patients (78,6 %) présentaient au moins une comorbidité, principalement des maladies respiratoires chroniques (56,3 %), des maladies cardiovasculaires (41,3 %) ou du diabète (23,5 %). Une co-infection a été observée chez 22,4 % des patients, principalement d'origine bactérienne (12 %). La durée moyenne du séjour hospitalier était de  $12,3 \pm 13,1$  jours, avec 10,9 % des patients nécessitant une admission en unités de soins intensifs (USI) et une mortalité hospitalière de 7,3 %. Les patients présentant une co-infection avaient des résultats en milieu hospitalier plus graves. Parmi les 12 033 patients vivants à la sortie du séjour initial, 6,5 % ont été réadmis pour une

<sup>7</sup> J12.1 : Pneumopathie due au virus respiratoire syncytial [VRS], J20.5 : Bronchiolite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS], J21.0 : Bronchiolite aiguë due au virus respiratoire syncytial [VRS], B97.4 : Virus respiratoire syncytial, cause de maladies classées dans d'autres chapitres

infection au VRS dans les 90 jours, 8,1 % pour une décompensation dans les 30 jours, et 5,6 % sont décédés dans les 60 jours suivant la sortie.

L'analyse des cas admis durant la saison épidémique 2018-2019 a révélé un coût moyen par épisode des soins hospitaliers de 7 498 €, dont en moyenne 6 252 € (83,4 %) pour le séjour initial. Ce coût moyen par épisode a significativement augmenté en présence de co-infections (9 291 €) et de comorbidités (8 558 €), ainsi que pour les cas nécessitant une admission en unité de soins intensifs (USI) lors du séjour initial (11 069 €). Le nombre d'hospitalisations rapportées dans cette étude varie d'une année à l'autre. En 2012-2013, il s'élevait à 459, puis a diminué à 397 l'année suivante. Ensuite, il a considérablement augmenté, atteignant 703 en 2014-2015 et 975 en 2015-2016. Ce chiffre a doublé l'année suivante pour atteindre 1 923. En 2017-2018, il a grimpé à 3 095, puis à 5 032 en 2018-2019 avant de redescendre à 4 057 en 2019-2020. D'après les auteurs, cela est probablement dû à un accès plus large aux tests PCR de détection virale plutôt qu'à une modification épidémiologique réelle. Pendant la période de la pandémie de Covid-19, ce nombre a chuté à 842 hospitalisations.

Les coûts rapportés dans l'étude de Loubet et al. (2023) concernent l'année 2018-2019. En prenant en compte un coût moyen d'hospitalisation de 7 498 € et un nombre d'hospitalisations de 5 032, le fardeau économique du VRS chez les adultes en France, estimé pour cette année-là, s'élève ainsi à **37,72 millions d'euros**.

Malgré une couverture exhaustive de la population par la base de données hospitalière PMSI, des limitations sont à noter, telles que la sous-déclaration de certaines covariables et le nombre restreint de comorbidités prises en compte. De plus, la mortalité enregistrée se limite aux décès hospitaliers sans documentation de la cause dans le PMSI, tandis que l'imprécision des dates d'admission complique les analyses de survie. Certains patients, surtout les personnes âgées, sont transférés en centres de rééducation. La probable sous-estimation des infections par le VRS, due au diagnostic uniquement par codes CIM-10, souligne le besoin de tests plus étendus et d'une surveillance renforcée.

Les estimations de Santé Publique France concernant les hospitalisations avant la pandémie de la Covid-19 sont assez proches des données de l'étude de Loubet et al. (2023). En effet, entre 2015 et 2020, une moyenne annuelle de 2 782 hospitalisations a été recensée chez les personnes âgées de 18 ans et plus, dont 709 en unités de soins critiques. Le fardeau économique annuel (ajusté de l'inflation), basé sur les résultats de l'étude de Loubet et al. (2023), est ainsi estimé à **26,14 millions d'euros**.

Avec l'arrivée de la Covid-19, les hospitalisations ont diminué en 2020-2021 (421 cas, 14% en SSC). Elles ont ensuite augmenté en 2021-2022 (2 499 cas, 20% en SSC) et en 2022-2023 (11 936 cas, 18% en SSC). La hausse en 2022-2023 est due à la forte circulation du VRS et à l'utilisation plus fréquente des PCR multiplex. Les comparaisons entre ces périodes doivent être interprétées avec prudence.

En se référant à ces chiffres et aux résultats de l'étude de Loubet et al. (2023), le fardeau économique (ajusté de l'inflation) de la saison épidémique 2022-2023 s'est élevé à **108,55 millions d'euros**, quatre fois plus important que celui de la période pré-Covid-19. Les personnes âgées de 65 ans et plus représentent 80 % de ce fardeau, et les personnes âgées de 80 ans et plus en représentent près de 50 %.

- En France, le taux d'incidence des cas d'IRA à VRS vus en médecine de ville, tous âges confondus, a été estimé à 448 cas pour 100 000 habitants au cours de la saison hivernale

2022-2023 par le réseau sentinelle, soit une incidence annuelle des cas de 297 461. Les adultes âgés de 65 ans et plus ont représenté 19 % de ces cas, soit 56 518 cas (cf. section système de surveillance en France). En considérant un tarif de consultation de 30 euros, le coût des consultations médicales en médecine de ville pour les cas de VRS dans cette tranche de population s'élèverait à 1,7 million d'euros. En ajoutant cette estimation au coût des hospitalisations, le fardeau économique du VRS pour la population âgée de 65 ans et plus est estimé à **110,45 millions d'euros pour la saison 2022-2023**.

L'étude de Nuttens et al. (2023) a examiné les hospitalisations dues à la grippe et au VRS, ainsi que leur impact financier chez les adultes de plus de 65 ans en France en s'appuyant sur les données hospitalières du PMSI des patients testés positifs au VRS entre 2015 et 2019, ce qui leur a permis de recueillir les caractéristiques et les coûts médicaux, ensuite appliqués aux taux d'incidence estimés.

Les résultats de l'étude révèlent qu'au cours de cette période, le taux moyen annuel d'hospitalisations pour des causes respiratoires attribuables au VRS chez les adultes de 65 ans et plus était de 174 pour 100 000 habitants, totalisant ainsi 20 904 hospitalisations sur l'ensemble de la période. En comparaison, les hospitalisations liées à la grippe étaient de 180 pour 100 000 habitants, représentant 21 732 hospitalisations. La durée moyenne du séjour hospitalier était de 12,1 jours pour le VRS et de 10,7 jours pour la grippe. Parmi les patients hospitalisés, 23 % pour le VRS et 17 % pour la grippe ont nécessité au moins un séjour en services de soins critiques (SSC). Les auteurs ont estimé un fardeau économique annuel de **104 millions d'euros pour le VRS** et de 102 millions d'euros pour la grippe. Cette évaluation diffère notablement de celle rapportée par Loubet et al. (2023) pour la période antérieure à la Covid-19.

Les résultats de la seule étude française (évaluée par les pairs) menée jusqu'à présent, ainsi que les données de Santé Publique France, soulignent l'existence d'un fardeau des infections à VRS chez les adultes de 18 ans et plus. Cependant, l'incertitude entourant les données sur le nombre d'hospitalisations issues du PMSI-MCO empêche une estimation précise du fardeau économique associé au VRS. Les coûts directs non médicaux, les coûts indirects et les coûts cachés, associés aux décompensations, aux chutes et aux déclin fonctionnels liés au VRS n'ont pas été estimés.

**Tableau 47. Caractéristiques des analyses coût de la maladie (ACM) incluses**

Références et année	Pays	Type d'étude	Horizon temporel	Perspective adoptée	Sources de données	Financement de l'industrie pharmaceutique
<b>Carrico et al. (2023) (59)</b>	USA	ACM	1 an	Sociétale	Locales et littérature	Moderna, Inc.
<b>Averin et al. (2024) (60)</b>	USA	ACM Etude rétrospective observationnelle	2016-2019	Système de santé	Locales	Pfizer Inc
<b>Rafferty et al. (2022) (62)</b>	Alberta (Canada)	ACM Cas-témoins rétrospective	4 ans	Système de santé	Locales	Non
<b>Mac et al. 2023 (63)</b>	Ontario (Canada)	ACM Cohorte rétrospective	9 ans	Payeur public	Locales	Janssen Inc
<b>Niekler et al.,2023 (64)</b>	Allemagne	ACM Etude rétrospective observationnelle	9 ans	Système de santé	Locales	GlaxoSmithKline Biologicals SA
<b>Ackerson et al., 2020 (61)</b>	USA	ACM	1 an	Système de santé	Locales	Non

<b>Loubet et al. (2023)</b> <b>(1)</b>	France	ACM Etude rétrospective observationnelle	9 ans	Système de santé	PMSI	Janssen-Cilag France
<b>Nuttens et al. (2023)</b> <b>(65)</b>	France	ACM Etude rétrospective observationnelle	2015-2019	Système de santé	PMSI	Pfizer

### 4.6.3. Les évaluations médico-économiques comparant la vaccination avec l'absence d'intervention

La recherche documentaire a permis l'identification d'une seule revue systématique de la littérature (RSL) réalisée sur le sujet par l'agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS, 2024), un article individuel non inclus dans la RSL a été exploité (Shoukat et al., 2024). Aucune analyse économique n'a été repérée concernant la vaccination des adultes âgés de moins de 59 ans.

Toutes les publications ont rapporté que la vaccination des adultes âgés était potentiellement coût-efficace. L'efficacité dépendait du coût du vaccin, de son efficacité, de la décroissance de la protection du vaccin, de l'incidence de l'hospitalisation, des coûts de soins, et des seuils de la disposition à payer (DAP) dans les pays où les études ont été menées.

Un aperçu détaillé des caractéristiques des évaluations médico-économiques incluses a été présenté dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

**Tableau 48. Caractéristiques des études médico-économiques incluses**

Caractéristiques	Hutton, 2023 (UM-CDC)	Moghadas et al., 2023	Ortega-Sanchez, 2023	Wang et al., 2023	Shoukat et al. 2024
<b>Type de publication</b>	Littérature grise	Article de recherche (évalué par les pairs)	Littérature grise	Article de recherche (évalué par les pairs)	Article de recherche (évalué par les pairs)
<b>Pays</b>	USA	USA	USA	Hong Kong	Ontario (Canada)
<b>Type d'analyse</b>	ACU et ACE	ACU	ACU et ACE	ACU	ACU et ACE
<b>Perspective</b>	Sociétale (inclusion pertes de productivité)	Sociétale (inclusion des pertes de productivité et des pertes de revenu due à la mortalité prématurée)	Sociétale et système de soins	Sociétale	Sociétale et système de soins
<b>Horizon temporel</b>	2 ans	2 ans	2 ans (Abrysvo) 3 ans (Arexvy)	3 ans	2 ans
<b>Taux d'actualisation</b>	3%	3%	3%	3%	1,5%
<b>Population</b>	≥ 65 ans	≥ 60 ans	≥ 65 ans	≥ 60 ans	≥ 60 ans
<b>Type d'intervention</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RSVpreF (Abrysvo)</li> <li>- RSVpreF3 (Arexvy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RSVpreF (Abrysvo)</li> <li>- RSVpreF3 (Arexvy)</li> <li>- Une combinaison RSVpreF (Abrysvo) et RSVpreF3 (Arexvy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RSVpreF (Abrysvo)</li> <li>- RSVpreF3 (Arexvy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- RSVpreF (Abrysvo)</li> <li>- RSVpreF3 (Arexvy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- S1 : population en institution</li> <li>- : RSVpreF (Abrysvo)</li> <li>- RSVpreF3 (Arexvy)</li> <li>S2 : Adultes population de l'Ontario</li> </ul>

<b>Comparateur</b>	Absence d'intervention	Absence d'intervention	Absence d'intervention	Absence d'intervention	Absence d'intervention
<b>Type de modélisation</b>	Arbre de décision	Simulation à événements discrets	NA	Arbre de décision	Simulation à événements discrets
<b>Source efficacité clinique</b>	NA	Essai clinique phase III	Essai clinique phase III	Essai clinique phase III et données du meeting ACIP (CDC, USA)	Essai clinique phase III
<b>Coût par dose</b>	-RSVpreF (Abrysvo) = 200\$US RSVpreF3 (Arexvy) = 270\$US	Varie entre 50\$US et 500\$US	-RSVpreF (Abrysvo) = 200\$US -RSVpreF3 (Arexvy) = 270\$US	-RSVpreF (Abrysvo) = 200\$US RSVpreF3 (Arexvy) = 270\$US	Varie entre 50\$US et 300\$US
<b>Financement de l'industrie pharmaceutique</b>	Non	Non	GSK (Abrysvo) Pfizer (Arexvy)	Non	Non

#### 4.6.3.1. Etude de l'ACMTS (2024) (66)

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature (RSL) qui a inclus quatre évaluations économiques concernant deux vaccins contre le VRS, à savoir Arexvy (RSVpreF3) et Abrysvo (RSVpreF), en comparaison avec l'absence d'intervention, chez les adultes âgés de 60 ans et plus résidant dans des pays à revenu élevé : il s'agit des études de Ortega-Sanchez et al. (67), 2023 ; Hutton, 2023 (68), Moghadas et al., 2023 (69), Wang et al., 2023. Les références "Hutton et Ortega-Sanchez" sont des présentations réalisées lors de la réunion de l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (CDC) du 21 juin 2023. Hutton, présente les résultats de la modélisation élaborée par l'équipe de l'Université du Michigan, Ortega-Sanchez et al., ont comparé ces résultats avec les deux évaluations financées par les fabricants des vaccins. Il est à noter que des conflits d'intérêts potentiels ont été mentionnés par Moghadas et al. (2023). Cela pourrait ainsi influencer l'interprétation des résultats des études soutenues.

Les quatre études incluses dans la RSL de l'ACMTS (66) sont des analyses coût-utilité (ACU), parmi lesquelles deux (Hutton, 2023 (68); Ortega-Sanchez, 2023 (67)) ont également été complétées par une étude de type coût-efficacité (ACE). Une des quatre études consiste en un résumé de trois évaluations économiques distinctes (Ortega-Sanchez, 2023 (67)). L'évaluation de la qualité des études incluses a été réalisée en utilisant la liste de vérification d'évaluation critique des évaluations économiques de l'Institut Joanna Briggs (JBI). Les seuils de DAP par QALY gagné adoptés comme points de référence pour l'interprétation des résultats ont été respectivement de 95 000 \$ (Moghadas et al., 2023 (69)) et 49 594 \$ (Wang et al., 2023). Aucune précision n'a été fournie sur la DAP dans les présentations de Hutton et d'Ortega-Sanchez (2023) (67).

Parmi les quatre évaluations économiques prises en compte dans cette revue, deux étaient des modèles d'arbre de décision (Hutton, 2023 (68); Wang et al., 2023 (70)) et une était un modèle de simulation à événements discrets (Moghadas et al., 2023 (69)). La présentation d'Ortega-Sanchez et al., (2023) ne comportait pas suffisamment de détails sur les approches de modélisation pour l'ensemble des évaluations économiques résumées. Trois de ces analyses ont été réalisées aux États-Unis (Hutton, 2023 (68); Moghadas et al., 2023 (69); Ortega-Sanchez et al., 2023 (67)), tandis qu'une seule a été menée à Hong Kong (Wang et al., 2023 (70)).

### Synthèse des résultats

Les quatre études rapportées dans la RSL ont effectué les analyses pour les adultes de 60 ans et plus (Moghadas et al., 2023 (69) ; Ortega-Sanchez et al., 2023 (67)) ou de 65 ans et plus (Ortega-Sanchez et al., 2023 (67) ; Hutton., 2023 (68)). Des analyses de scénarios pour les adultes âgés de 60 à 64 ans ont été menées dans les études d'Ortega-Sanchez et al., (2023) et Hutton (2023) (68). Toutes les études ont présenté les résultats pour RSVpreF3 (Arexvy) seul et RSVpreF (Abrysvo) seul par rapport à l'absence d'intervention. Moghadas et al. (2023) (69) ont aussi présenté les résultats d'un scénario de vaccination combinée où la population cible avait une probabilité de 50 % de recevoir soit Arexvy (RSVpreF3) soit Abrysvo (RSVpreF) pour atteindre la couverture vaccinale souhaitée.

## Conclusions des études sur la population des 60 ans et plus

Quatre évaluations économiques ont analysé les gains économiques de l'administration d'Abrysvo (RSVpreF) ou d'Arexvy (RSVpreF3) par rapport à l'absence d'intervention chez les adultes âgés de 60 ans et plus (Moghadas et al., 2023 (69) ; Ortega-Sanchez et al., (2023) (67). La synthèse d'Ortega-Sanchez (2023) a comparé les évaluations économiques réalisées par les laboratoires Pfizer et GSK avec le modèle de Hutton (UM-CDC).

Moghadas et al. (2023) (69) ont rapporté des ratios différentiels coût-résultat (RDCR) pour Abrysvo et Arexvy, comparativement à l'absence d'intervention, variant entre 93 906 \$ et 94 664 \$ par QALY gagné, selon l'horizon temporel du modèle, les hypothèses sur l'efficacité vaccinale et la couverture vaccinale. Pour une stratégie combinée où les deux vaccins sont administrés à parts égales (50/50), les RDCR calculés ont oscillé entre 94 081 \$ et 95 004 \$ par QALY gagné, en fonction des différentes hypothèses sur l'efficacité vaccinale (sigmoïdale versus linéaire) et la couverture vaccinale (66 % versus 100 %). Tous les RDCR estimés sont inférieurs à la valeur seuil de 95 000 \$ par QALY gagné, ce qui confirme la pertinence de la vaccination des adultes âgés de 60 ans et plus dans le contexte américain. En ce qui concerne l'impact budgétaire, il s'est situé entre 6,48 milliards \$ et 10,65 milliards \$ pour l'administration de chaque vaccin individuellement. Adopter la stratégie combinant les deux vaccins à parts égales entraînerait un impact budgétaire variant entre 6,65 milliards \$ et 10,16 milliards \$.

La synthèse d'Ortega-Sanchez (67) a révélé des RDCR de 64 348 \$ et 205 638 \$ par QALY gagnée pour Arexvy, ainsi que de 23 921 \$ et 118 735 \$ par QALY gagné pour Abrysvo, par rapport à l'absence d'intervention dans les évaluations économiques soutenues par l'industrie et le modèle de l'Université du Michigan (UM-CDC). Ortega-Sanchez (2023) (67) a également mentionné les coûts associés aux hospitalisations évitées, qui se sont établis à 53 644 \$ et 120 056 \$ pour Arexvy, et à 10 982 \$ et 75 382 \$ pour Abrysvo, selon les études financées par l'industrie et le modèle de l'UM-CDC respectivement. Le prix des vaccins retenus dans ces analyses a été de 270 \$ pour Arexvy et 200 \$ pour Abrysvo.

Les analyses de Wang et al. (2023) (70) ont été réalisées en variant le prix des vaccins à quatre niveaux : 25%, 50%, 75%, et 100% du prix aux États-Unis. La coût-efficacité des deux vaccins dépend de leur prix et de l'incidence du VRS. Seule l'option avec un prix équivalent à 25% du prix américain était coût-efficace. En effet, les RDCR (par rapport à l'absence de vaccination) pour Abrysvo ont été estimés à 26 209 \$/QALY gagné et à 47 485 \$/QALY gagné pour Arexvy, restant en dessous du seuil de 49 594 \$/QALY gagné de la DAP. Aux niveaux de 50%, 75%, et 100% du prix aux États-Unis, les RDCR des deux vaccins ont dépassé le seuil de la DAP.

## Analyses du sous-groupe des 60 à 64 ans

Une évaluation économique (Hutton, 2023 (68)) a analysé l'impact économique de l'administration d'Abrysvo ou d'Arexvy par rapport à l'absence d'intervention chez les adultes âgés de 60 à 64 ans dans des analyses de scénarios. Des paramètres tels que l'incidence annuelle des hospitalisations, les admissions aux urgences et les consultations en soins ambulatoires étaient inférieurs pour les adultes âgés de 60 à 64 ans par rapport à ceux âgés de 65 ans et plus. En revanche, les coûts des consultations en ambulatoire étaient plus élevés pour les

adultes âgés de 60 à 64 ans que pour la catégorie des 65 ans et plus (117 \$ vs 100 \$). Les coûts d'hospitalisation pour les adultes âgés de 60 à 74 ans étaient inférieurs à ceux des adultes âgés de 75 ans et plus (soit 21 417 \$ par hospitalisation contre 22 425 \$).

Les RDCR pour Abrysvo et Arexvy rapportés s'élevaient à 218 350\$ et 372 656 \$ par QALY gagné, respectivement. Étant donné que l'analyse était sous forme d'analyse de scénario, aucun paramètre n'a été identifié comme étant influent sauf le prix des vaccins. Ortega-Sanchez (2023) (67) et Hutton (2023) (68) n'ont pas rapporté la probabilité que les deux vaccins soient coût-efficace.

Hutton (2023) (68), a rapporté les coûts nets par événement évité chez les adultes âgés de 60 à 64 ans. Pour Abrysvo, ces coûts se chiffraient à 9 400 \$ par consultation en ambulatoire évitée, 110 000 \$ par admission aux urgences évitée, 190 000 \$ par hospitalisation évitée, 930 000 \$ par séjour en soins intensifs évité, et 4 800 000 \$ par décès évité. De même, pour Arexvy, les coûts nets par événement évité étaient de 14 000 \$ par consultation en ambulatoire évitée, 170 000 \$ par admission aux urgences évitée, 290 000 \$ par hospitalisation évitée, 1 400 000 \$ par séjour en soins intensifs évité, et 7 300 000 \$ par décès évité.

### **Analyses de la population des 65 ans et plus**

L'évaluation menée par Hutton (2023) (68) a examiné également les impacts économiques de la vaccination par Abrysvo ou Arexvy en comparaison à l'absence d'intervention chez les adultes âgés de 65 ans et plus, à travers des analyses de scénarios. Les mêmes paramètres que ceux utilisés dans les analyses du sous-groupe des 60-64 ans ont été introduits. Les résultats montrent que les admissions aux urgences et les consultations en soins ambulatoires, étaient plus élevées chez les adultes de 65 ans et plus que chez ceux de 60 à 64 ans. De plus, les coûts associés aux consultations en soins ambulatoires, aux admissions aux urgences et aux hospitalisations étaient également plus importants pour les adultes de 65 ans et plus que pour ceux des sujets âgés de 60 à 64 ans. L'efficacité vaccinale demeurerait cohérente pour l'ensemble des groupes d'âge étudiés (Ortega-Sanchez, *et al.* (67) ; Hutton, 2023 (68)).

Les RDCR calculés pour les deux vaccins s'élevaient à 94 676\$ par QALY gagné pour Abrysvo et à 167 301\$ par QALY gagné pour Arexvy. Le RDCR d'Abrysvo est inférieur à la valeur seuil de 95 000 \$ par QALY gagné, ce qui confirme sa coût-efficacité. En revanche, le RDCR d'Arexvy est supérieur à la valeur seuil fixée. À l'instar des analyses du sous-groupe des 60-64 ans, aucun paramètre ne s'est avéré déterminant à l'exception du prix du vaccin. Ortega-Sanchez (2023) (67) et Hutton (2023) (68) n'ont pas rapporté la probabilité pour que Abrysvo et Arexvy soient coût-efficace.

Les coûts nets pour Abrysvo étaient de 5 600\$ par consultation en ambulatoire évitée, 48 000\$ par admission aux urgences évitée, 57 000\$ par hospitalisation évitée, 280 000\$ par séjour en soins intensifs évité, et 1 100 000\$ par décès évité. De même, pour Arexvy, le coût net par consultation en ambulatoire évitée était de 9 300\$, 80 000\$ par admission aux urgences évitée, 94 000\$ par hospitalisation évitée, 470 000\$ par séjour en soins intensifs évité, et 1 800 000\$ par décès évité.

## Analyses de sensibilité

Des analyses de sensibilité à sens unique ont été présentées dans 3 des 4 évaluations économiques chez les adultes de 60 ans et plus (Wang *et al.*, 2023 (70); Ortega-Sanchez, 2023 (67); Moghadas *et al.*, 2023 (69)). Les facteurs influents pour les adultes de 60 ans et plus n'ont pas été explicitement documentés dans l'évaluation économique de Hutton (2023) (68). L'analyse de sensibilité de l'étude financée par l'industrie a identifié l'incidence annuelle du VRS, la proportion de patients hospitalisés atteints de LRTD dû au VRS, et l'efficacité vaccinale comme paramètres influents. Les paramètres influents supplémentaires considérés et identifiés par Wang *et al.* (2023) (70) incluaient la sous-détection de VRS et le taux d'infection due au VRS.

Moghadas *et al.* (2023) (69) ont rapporté le coût par QALY gagné maximum et les probabilités respectives pour que cela soit coût-efficace (seuil de 95 000 \$ par QALY gagnée). Les résultats sont variables en fonction de l'approche de modélisation de l'efficacité vaccinale (sigmoïde versus linéaire). Toutes les plages présentées supposaient une couverture vaccinale de 66 % et un seuil de DAP de 95 000 \$ par QALY gagnée. Pour Abrysvo, le prix maximum se situait entre 117 \$ et 118 \$ sur un horizon temporel d'une saison de VRS et entre 197\$ et 245\$ sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS. Les probabilités rapportées pour Abrysvo d'être coût-efficace par rapport à aucune vaccination à un seuil de DAP de 95 000 \$ par QALY gagnée étaient de 61 % à 62 % sur un horizon temporel d'une saison de VRS et de 67 % à 72 % sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS. De même, pour Arexvy, le prix maximum se situait entre 127 \$ et 132\$ sur un horizon temporel d'une saison de VRS et entre 210\$ et 235\$ sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS. Les probabilités rapportées pour Arexvy d'être coût-efficace par rapport à aucune vaccination à un seuil de DAP de 95 000 \$ par QALY gagnée étaient de 81 % sur un horizon temporel d'une saison de VRS et de 51 % à 70 % sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS. En supposant que la population ciblée pour la vaccination puisse recevoir soit Abrysvo soit Arexvy (probabilité égale) et qu'une couverture vaccinale de 66 % est atteinte, le prix maximum se situait entre 122 \$ et 126 \$ sur un horizon temporel d'une saison de VRS et entre 205\$ et 241\$ sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS.

Par rapport à aucune intervention, les probabilités que le scénario de vaccination combinée soit coût-efficace à un seuil de DAP de 95 000 \$ par QALY gagnée étaient de 55 % à 74 % sur un horizon temporel d'une saison de VRS et de 53 % à 67 % sur un horizon temporel de 2 saisons de VRS. Moghadas *et al.* (2023) (69) ont également mentionné le prix maximum et la probabilité associée pour Abrysvo d'être coût-efficace par rapport à aucune vaccination en supposant une couverture vaccinale de 100 %. Le prix maximum pour chaque scénario était similaire au scénario réciproque en supposant une couverture vaccinale de 66 %. De plus, la probabilité d'être coût-efficace en supposant une couverture vaccinale de 100 % était généralement plus élevée que le scénario réciproque supposant une couverture vaccinale de 66 %.

Toutes les données du modèle de Wang *et al.* (2023) (70) ont été évaluées dans les analyses de sensibilité à sens unique. Les plages de variation des RDCR d'Abrysvo aux niveaux de prix des vaccins aux États-Unis (25 %, 75 % et 100 %) n'ont pas dépassé le seuil de DAP, montrant que les résultats étaient robustes face à la variation des données du modèle. Au niveau de prix de 50% de celui des États-Unis, le RDCR d'Abrysvo est devenu inférieur au seuil de la

DAP lorsque le multiplicateur pour la sous-détection du VRS par les tests rapides d'antigène (valeur de base 3,47%) dépassait 4,38 ou lorsque le taux d'infection au VRS (valeur de base 1,62 %) dépassait 4,20 %.

Les auteurs ont observé une probabilité croissante de coût-efficacité à un seuil de DAP de 49 594 \$ par QALY gagné à mesure que le prix du vaccin diminuait. L'analyse de sensibilité étendue au prix du vaccin a montré que Abrysvo et Arexvy seraient coût-efficace (par rapport à l'absence de vaccination) lorsque le coût maximum par vaccination était respectivement de 81 \$ et 70 \$, avec un seuil de DAP de 49 594 \$ par QALY gagné.

L'évaluation de la robustesse scientifique des études incluses dans l'ACMTS (66) révèle quelques lacunes. Tout d'abord, l'analyse ne prend pas en compte l'impact de la transmission dynamique du VRS. De plus, une comparaison directe entre Arexvy et Abrysvo n'a pas été possible en raison du manque de données cliniques suffisantes. Par ailleurs, aucune étude n'a examiné spécifiquement l'efficacité de la vaccination chez les adultes de moins de 60 ans ou d'autres groupes à risque élevé.

Les évaluations économiques sont grandement influencées par les prix des vaccins, qui varient pour Abrysvo et Arexvy. Elles mettent en évidence l'incertitude entourant l'efficacité vaccinale et les coûts associés, ce qui souligne les divergences entre les perspectives des payeurs de soins de santé et de la société dans son ensemble. Enfin, les études financées par l'industrie ont tendance à fournir des estimations de RDCR plus basses que celles provenant d'autres sources, soulevant des questions sur les conflits d'intérêts potentiels.

#### 4.6.3.2. L'étude de Shoukat *et al.* 2024 (71)

Un article individuel publié récemment ne figurant pas dans la RSL (Shoukat *et al.* 2024) a été exploité. Cette étude a estimé les résultats de santé et la coût-efficacité d'Abrysvo et Arexvy chez les adultes âgés de 60 ans et plus dans le cadre d'un programme de vaccination à dose unique financé sur fonds publics dans la province canadienne de l'Ontario. L'étude a ciblé dans un premier temps les résidents des foyers de soins de longue durée (FSLD). Dans un second temps, l'étude a évalué la pertinence d'un programme étendu qui élargit la vaccination pour inclure les adultes de 60 ans et plus vivant dans la communauté (Tableau 49).

Les auteurs ont déroulé un modèle de simulation à événements discrets, paramétré avec la charge de morbidité du VRS comprenant les soins ambulatoires, les hospitalisations et les décès. En tenant compte des coûts directs et indirects associés aux résultats liés au VRS, ils ont calculé le bénéfice monétaire net en utilisant les années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) gagnées, et déterminé la fourchette du prix par dose pour les programmes de vaccination pour être coût-efficace tant du point de vue du système de santé que de la société sur deux saisons de VRS. Le RDCR a été calculé pour estimer les coûts supplémentaires nécessaires pour obtenir un QALY.

En utilisant Arexvy avec des profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux, la vaccination des résidents FSLD (Scénario 1) a entraîné des réductions moyennes de 2,3 %, 8,4 % et 8,4 % respectivement dans les soins ambulatoires, les soins hospitaliers et les décès au cours de la première saison de VRS après la vaccination. Des réductions similaires ont été obtenues en utilisant Abrysvo avec des profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux. En étendant le programme pour inclure la vaccination des personnes âgées vivant dans la communauté avec une

couverture de 74 % (Scénario 2), Arexvy a réduit les soins ambulatoires de 52,1 %, les soins hospitaliers de 69,3 % et les décès de 69,6 %. En utilisant Abrysvo, des réductions moyennes de 38,1 %, 66,5 % et 66,6 % respectivement ont été observées dans les soins ambulatoires, les soins hospitaliers et les décès. Lorsque des profils d'efficacité vaccinale linéaires ont été utilisés, aucun changement significatif dans la réduction des résultats par rapport aux profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux dans les scénarios S1 et S2.

En envisageant deux saisons de VRS après la vaccination, les profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux ont estimé que l'administration d'Arexvy réduirait les soins ambulatoires de 1,6 %, les soins hospitaliers de 6,0 % et les décès de 6,2 % dans le scénario S1. Les résultats de la vaccination avec Abrysvo étaient similaires. L'extension du programme de vaccination à S2 avec Arexvy a entraîné des réductions moyennes de 38,4 %, 50,1 % et 50,1 % respectivement dans les soins ambulatoires, les soins hospitaliers et les décès. De même, la vaccination avec Abrysvo dans S2, les soins ambulatoires ont été réduits de 27,8 %, les soins hospitaliers de 49,7 % et les décès de 49,7 %. Lorsque des profils d'efficacité vaccinale linéaires ont été considérés, la réduction estimée des résultats avec Arexvy et Abrysvo dans S1 était similaire à celle estimée avec les profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux. L'extension du programme dans S2 a réduit les soins ambulatoires, les soins hospitaliers et les décès de 42,9 %, 57,3 % et 57,5 % en utilisant Arexvy, et de 33,5 %, 61,2 % et 61,0 % en utilisant Abrysvo, respectivement.

Les résultats de l'évaluation médico-économique pour la vaccination de 90 % des résidents des FSLD (S1) avec Arexvy et Abrysvo, en considérant deux profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux et linéaires, révèlent qu'au seuil de 50 000 \$ par QALY gagné, la vaccination serait coût-efficace d'un point de vue sociétal pour un prix maximum par dose variant entre 137 \$ et 177 \$ (Abrysvo) et entre 139 \$ et 163 \$ (Arexvy), produisant une valeur moyenne du RDCR variant entre 49 653 \$ (IC à 95 % : 46 874 à 52 798) et 49 984 \$ (IC à 95 % : 47 539 à 52 704) par QALY gagné, avec un impact budgétaire sur deux ans allant de 397 261 \$ à 505 157 \$ pour 100 000 adultes plus âgés pour Abrysvo, et entre 403 935 \$ et 464 809 \$ pour Arexvy.

En élargissant le programme pour inclure les adultes de 60 ans et plus vivant dans la communauté (Scénario 2) avec une couverture de 74 % similaire à la vaccination contre la grippe, selon respectivement les profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux et linéaires, le programme de vaccination avec Arexvy et Abrysvo demeure coût-efficace (au seuil de 50 000 \$ par QALY gagné) pour un prix maximum par dose oscillant entre 119 \$ et 139 \$ (Abrysvo) et entre 114 \$ et 143 \$ (Arexvy), produisant une valeur moyenne du RDCR variant entre 49 478 \$ (IC à 95 % : 47 461 à 51 394) et 49 175 \$ (IC à 95 % : 47 659 à 50 781) par QALY gagné. L'impact budgétaire sur deux ans est estimé entre 7,15 millions \$ et 8,77 millions \$ pour 100 000 adultes âgés (Abrysvo), et entre 7,49 millions \$ et 8,64 millions \$ pour Arexvy.

Tableau 49. Estimations du modèle des analyses coût-efficacité du point de vue de la société avec Arexvy et Abrysvo sur deux saisons de VRS dans une population de 100 000 adultes âgés de 60 ans et plus\*

Programme de vaccination	Prix du vaccin (\$)	RDCR (95%, IC), \$	Impact budgétaire pour 100 000 adultes (\$)
<b>Scénario 1 (profil sigmoïdal de l'efficacité vaccinale)</b>			
Arexvy	139	49 653 (46 874- 52 798)	403 935
Abrysvo	137	49 806 (46 943- 52 876)	397 261
<b>Scénario 2 (profil sigmoïdal de l'efficacité vaccinale)</b>			
Arexvy	119	49 478 (47 461- 51 394)	7 499 833
Abrysvo	114	49 711 (48 130- 51 505)	7 153 181
<b>Scénario 1 (profil linéaire de l'efficacité vaccinale)</b>			
Arexvy	163	49 984 (47 539- 52 704)	464 809
Abrysvo	177	49 977 (47 290- 52 696)	505 157
<b>Scénario 2 (profil linéaire de l'efficacité vaccinale)</b>			
Arexvy	139	49 698 (48 022-51 388)	8 644 633
Abrysvo	143	49 175 (47 659- 50 781)	8 775 157

\*Le seuil de 50 000 \$ par QALY gagné a été considéré.

S1 : vaccination uniquement des résidents des FSLD avec une couverture de 90 % ;

S2 : vaccination des résidents des FSLD avec une couverture de 90 % et des personnes âgées vivant dans la communauté avec une couverture de 74 %.

Dans la perspective du système de santé, l'analyse de l'efficacité du programme S1 a abouti à des résultats similaires à ceux obtenus d'un point de vue sociétal. En ce qui concerne le programme S2, les vaccins Arexvy et Abrysvo, avec des profils d'efficacité vaccinale sigmoïdaux, ont démontré leur efficacité jusqu'à un prix de 69 \$ et 68 \$, respectivement. À leurs prix maximum, Arexvy et Abrysvo ont affiché des probabilités respectives de 74 % et 67 % d'être coût-efficace. Lorsque des profils d'efficacité vaccinale linéaires ont été considérés, le prix maximum est passé à 81 \$ pour Arexvy et 87 \$ pour Abrysvo, avec des probabilités respectives d'efficacité de 88 % et 59 %.

Shoukat *et al.* (2024) (71) ont simulé des scénarios avec des valeurs de prix de vaccins plus élevées et ont examiné l'impact sur les résultats obtenus. Par exemple, pour les adultes de 75 ans et plus vivant dans la communauté, le prix maximum a été estimé entre 184 \$ et 227 \$, selon le vaccin et son efficacité. Cela représente une réduction significative des coûts incrémentiels par rapport à la vaccination des adultes de 60 ans et plus. Malgré l'exclusion des adultes de 60 à 74 ans du programme de vaccination, le programme reste coût-efficace car la

majorité des hospitalisations liées au VRS chez les adultes plus âgés surviennent chez ceux âgés de 70 ans ou plus.

Les résultats suggèrent que les paramètres liés aux hospitalisations sont les plus influents sur les estimations de prix des vaccins. Ces conclusions restent similaires pour une DAP plus élevé de 70 000 \$ par QALY gagné.

Il ressort clairement de cette étude que se concentrer uniquement sur les personnes à haut risque dans les établissements collectifs (les FSLD) n'entraînerait que des réductions marginales des cas liés au VRS chez les adultes de 60 ans et plus. En revanche, l'extension de la vaccination aux adultes de 60 ans et plus vivant dans la communauté augmenterait les bénéfices liés à la santé. Cela se traduirait par une réduction significative des cas de soins ambulatoires, des hospitalisations et de la mortalité liés au VRS, tout en permettant d'éviter des coûts de soins de santé directs importants. Cette stratégie apparaît ainsi comme étant non seulement bénéfique pour la santé publique, mais également économiquement avantageuse.

L'étude de Shoukat *et al.* (2024) (71) présente quelques limites. Tout d'abord, le modèle à événements discrets ne prend pas en compte la dynamique complexe de la transmission des maladies. De plus, l'efficacité réelle et la durabilité de la protection des deux vaccins restent inconnues et seraient influencées par les caractéristiques de la population cible, notamment les comorbidités, les facteurs de risque associés au VRS, l'immunosénescence, ainsi que le type de programmes nécessaires pour administrer le vaccin avant la saison du VRS, potentiellement en parallèle avec les programmes de vaccination contre la grippe ou la Covid-19. Ensuite, les réactions indésirables aux vaccins ainsi que les séquelles à long terme de l'infection par le VRS, telles que la respiration sifflante et l'asthme, n'ont pas été prises en compte, ce qui peut influencer l'analyse coût-efficacité. Enfin, les pertes de productivité dues aux soins informels prodigués par les familles des patients vivant dans la communauté n'ont pas été considérées.

Le Tableau 50 **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** récapitule les données et les RDCR calculés dans les évaluations économiques incluses.

Tableau 50. Résumé des évaluations économiques incluses

	Horizon temporel	Coût du vaccin Abrysvo	Coût du vaccin Arexvy	DAP	RDCR Abrysvo			RDCR Arexvy		
					60 ans et plus	60-64 ans	Plus de 65 ans	60 ans et plus	60-64 ans	Plus de 65 ans
<b>Hutton (2023) (68)</b>	2 ans	200 \$	270\$	ND		218 350 \$	94 673 \$		372 656\$	167 301\$
<b>Ortega-Sanchez (2023) (67)</b>	2 ans (Abrysvo) 3 ans Arexvy	200 \$	270\$	ND		23 921\$	19 585\$		64 348\$	55 088\$
<b>Moghades et al. (2024) (69)</b>	1 an	Entre 50\$ et 500\$	Entre 50\$ et 500\$	95 000\$	93 906\$- 94 664\$			93 968\$- 94 949\$		
<b>Wang et al. (2023) (70)</b>	3 ans	200\$	270\$	49 594 \$	137 907\$			219 299\$		
<b>Shoukat et al. (2024) (71)</b>	2 ans	Entre 50 \$ et 300\$	Entre 50 \$ et 300\$	50 000\$	S1 : 49 806\$- 49 977\$ S2 : 49175\$- 49711\$			S1 : 49 653\$- 49984\$/ S2 : 49 478\$- 49698\$		

En synthèse, les études menées dans les pays à revenu élevé notamment aux États-Unis d'Amérique révèlent un fardeau économique significatif du VRS, chiffré en milliards de dollars annuellement, avec des coûts hospitaliers élevés et des pertes de productivité importantes, particulièrement chez les adultes âgés. Les données disponibles en France semblent sous-évaluer l'ampleur du fardeau épidémiologique du VRS, ce qui conduit également à une sous-estimation des coûts liés aux soins en médecine de ville et aux hospitalisations. En outre, les coûts directs non médicaux et les coûts indirects associés au VRS n'ont pas été pris en compte. D'autre part, des coûts cachés, tels que les décompensations, les chutes et les déclin fonctionnels, demeurent encore inconnus.

Les RDCR calculés ont varié entre 93 906\$ et 94 664\$ par QALY gagné pour RSVpreF (Abrysvo) et RSVpreF3 (Arexvy). L'administration combinée des deux vaccins a également montré des RDCR inférieurs au seuil de 95 000 \$, confirmant leur pertinence dans le contexte américain. Dans le même contexte, une autre étude a révélé des RDCR plus élevés pour RSVpreF3 (Arexvy) que pour RSVpreF (Abrysvo), avec des coûts associés aux hospitalisations évitées plus élevés pour Arexvy. L'étude conduite à Hong-Kong a montré que seul le scénario d'un prix équivalent à 25% du prix américain était coût-efficace pour les deux vaccins.

L'analyse de scénario du sous-groupe des 60-64 ans a révélé des RDCR pour RSVpreF (Abrysvo) et RSVpreF3 (Arexvy) de 218 350\$ et 372 656 \$ par QALY gagné, respectivement, indiquant l'inefficacité de la vaccination pour cette tranche d'âge. Chez les adultes de 65 ans et plus, les études ont mis en évidence des RDCR de 94 676 \$ par QALY gagné pour RSVpreF (Abrysvo) et de 167 301 \$ par QALY gagné pour RSVpreF3 (Arexvy). Comme dans les analyses du sous-groupe des 60-64 ans, aucun paramètre n'a été déterminant, à l'exception du prix du vaccin.

L'étude récente menée dans la province de l'Ontario, au Canada, a démontré que la vaccination de 90 % des résidents des FSLD avec Arexvy et Abrysvo était coût-efficace. Les prix par dose varient entre 137 \$ et 177 \$ pour Abrysvo et entre 139 \$ et 163 \$ pour Arexvy, avec un RDCR moyen de 49 653 \$ à 49 984 \$ par QALY gagné. En étendant le programme à la population des adultes de 60 ans et plus de la province avec une couverture de 74 %, la vaccination reste coût-efficace, avec des prix par dose allant de 119 \$ à 139 \$ pour Abrysvo et de 114 \$ à 143 \$ pour Arexvy, et un RDCR moyen compris entre 49 478 \$ et 49 175 \$ par QALY gagné.

Les analyses de sensibilité dans les évaluations économiques des adultes de 60 ans et plus ont identifié plusieurs paramètres influents sur l'efficacité de la vaccination, notamment l'incidence du VRS, l'efficacité vaccinale et l'horizon temporel (une saison VRS versus deux saisons) mais surtout le prix des vaccins.

Les évaluations économiques révèlent des limites, telles que l'absence de prise en compte de la transmission dynamique du VRS et le manque de données cliniques suffisantes. Elles soulignent également l'impact significatif des coûts des vaccins sur l'efficacité de la vaccination et les divergences entre les perspectives des payeurs de soins de santé et de la société, avec des estimations potentiellement biaisées dans les études financées par l'industrie.

Enfin, les évaluations économiques examinées ne s'appliquent pas directement au contexte français, étant donné qu'elles ont principalement été menées aux États-Unis et à Hong Kong. Les différences dans la structure des systèmes de santé, la culture, l'accès aux

services de santé, la charge de morbidité, les taux de mortalité et les coûts des soins de santé restreignent leur applicabilité en France. Bien que les structures de modélisation puissent être adaptées, les résultats rapportés ne sont pas nécessairement applicables. En revanche, l'étude menée dans la province de l'Ontario pourrait être transposable au contexte français au vu des ressemblances en matière d'accès aux soins. Toutefois, bien que les évaluations économiques suggèrent que la vaccination pourrait être coût-efficace, leur applicabilité demeure inconnue n'ayant pas connaissance des coûts des vaccins en France. Par ailleurs, l'absence d'un seuil de coût-efficacité en France rend difficile l'interprétation des RDCR calculés dans les contextes où les évaluations ont été conduites. Une évaluation économique spécifique au contexte français est souhaitable pour appréhender le rapport coût-efficacité des vaccins contre le VRS chez les adultes.

## 4.7. Données manquantes

Au regard des données disponibles, à ce jour, il est important de noter que certaines données sont manquantes.

### **Concernant les données épidémiologiques :**

Absence de données de surveillance en France :

- L'incidence des IRA par tranche d'âge chez l'adulte (60-64, 65-69, 70-79, 80-89) ;
- Le nombre d'hospitalisations pour IRA en lien avec le VRS et pour IRA toutes causes confondues, selon les tranches d'âge chez l'adulte (60-64, 65-69, 70-79, 80-89) et par comorbidités ;
- Le nombre de décès attribuable au VRS parmi les IRA, selon les tranches d'âge chez l'adulte (60-64, 65-69, 70-79, 80-89) et par comorbidités.

### **Concernant l'efficacité vaccinale :**

- Absence de données estimant l'efficacité vaccinale spécifiquement chez les personnes âgées de 60-64 ans et présentant des comorbidités pour les vaccins Arexvy et Abrysvo,
- Absence de données estimant l'efficacité vaccinale contre les hospitalisations et les décès imputables au VRS pour les vaccins Arexvy et Abrysvo,
- Absence de données estimant l'efficacité vaccinale d'une dose de rappel pour le vaccin Abrysvo.

### **Concernant l'immunogénicité :**

- Absence de données pour les sujets entre 60 et 64 ans avec des comorbidités pour les vaccins Arexvy et Abrysvo ;
- Absence de données concernant l'administration d'une dose de rappel pour Abrysvo

### **Concernant les données de co-administration :**

- Absence de données concernant l'administration conjointe avec d'autres vaccins autres que ceux contre la grippe, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo, et notamment le vaccin contre la Covid-19 ;

### **Concernant les évaluations médico-économiques :**

- Difficulté à évaluer avec précision le fardeau économique du VRS chez les adultes, en raison du déficit de données épidémiologiques et économiques.
- Absence d'études médico-économiques spécifiques au contexte français. Celles disponibles à l'étranger sont à la fois limitées et non directement transposables à la réalité française.

## 5. Recommandations

A ce jour, deux vaccins ont reçu une AMM européenne dans l'indication pour l'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. Il s'agit du vaccin Arexvy développé par la firme GSK (AMM du 06 juin 2023), et du vaccin Abrysvo développé par la firme Pfizer (AMM du 23 août 2023).

La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer ces nouveaux vaccins dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.

L'objectif de ce rapport est d'analyser l'ensemble des données disponibles afin d'évaluer la pertinence d'intégrer la vaccination par le vaccin Arexvy ou par le vaccin Abrysvo des sujets âgés dans la stratégie de prévention des infections par le VRS en vue d'orienter les pouvoirs publics.

Pour ce faire, la HAS a pris en considération :

- **L'expression clinique des infections respiratoires aiguës (IRA) à VRS chez le sujet âgé de plus de 60 ans** allant de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë, et pouvant entraîner des complications graves telles que l'exacerbation d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente, une pneumopathie nécessitant une assistance respiratoire, voire le décès.
- **La sévérité clinique de l'infection :**
  - Liée à plusieurs facteurs :
    - L'étroitesse 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),
    - La présence de comorbidités telles que des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), pulmonaires (BPCO, asthme), ou une immunodépression (cancer, greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organe),
  - Et pouvant être à l'origine de complications telles que :
    - Une perte d'autonomie ou déclin de la capacité physique,
    - Des exacerbations de maladies sous-jacentes pouvant aller jusqu'au décès.
- **L'absence d'immunité durable conférée par une infection naturelle à VRS.**

**La circulation du VRS** : les infections respiratoires à VRS sont marquées par une saisonnalité. Durant la saison 2023-2024 la circulation s'est étendue de la 2<sup>ème</sup> semaine du mois d'octobre jusqu'au mois de janvier avec un pic au mois de décembre. **Au cours de la saison hivernale 2022-2023 l'incidence des infections respiratoires dues au VRS tous âges confondus (dont 19% étaient âgés de 65 ans et plus), est estimée à 448 cas pour 100 000 habitants. Le VRS représente une part plus faible (7,6 %) dans les IRA, tous âges confondus, comparativement aux virus grippaux (31,4 %) et au SARS-Cov-2 (10,9%).** Les IRA dues au VRS sont également minoritaires parmi les autres IRA, chez les sujets âgés de 60 ans et plus.

- **Les hospitalisations en raison d'une infection à VRS** : l'incidence des hospitalisations est estimée à 7,2 cas pour 100 000 hospitalisations (Loubet *et al.* (1) : à partir des données du PMSI sur

neuf saisons épidémiques consécutives. Selon les données de SPF (à partir des données du PMSI chez des adultes de 18 ans et plus entre octobre 2015 et mars 2023) une moyenne de 2 782 hospitalisations par an a été rapportée durant la période 2015-2020. Depuis la pandémie Covid-19, 421 hospitalisations ont été rapportées en 2020-2021, 2499 durant la saison 2021-2022, et 11 936 hospitalisations durant la saison 2022-2023. Les adultes âgés de 65 ans et plus représentaient 77% des hospitalisations parmi les adultes de 18 ans et plus (7% de 60-64 ans, **9% de 65-69 ans, 10% de 70-74 ans, 11% de 75-79 ans et 47% de 80 ans et plus**). Une part importante des comorbidités a été mise en évidence chez les patients hospitalisés : hypertension artérielle (46 % des cas), insuffisance cardiaque (34 %), BPCO (29 %), diabète (22 %) et immunodépression (29 %) (Cecante et al. (27)).

- **Les admissions en services de soins critiques (SSC) en raison d'une infection à VRS** : Selon les données de SPF (à partir des données du PMSI chez des adultes de 18 ans et plus entre octobre 2015 et mars 2023), une moyenne de 709 admissions annuelles en SSC avec une IRA dues au VRS a été rapportée sur la période 2015-2020. Depuis la pandémie Covid-19, 59 admissions en SSC ont été rapportées en 2020-2021, 500 durant la saison 2021-2022, et 2148 admissions durant la saison 2022-2033. **Les adultes âgés de 65 ans et plus représentaient 66% des admissions en SSC parmi les adultes de 18 ans et plus** (11% de 60-64 ans, 13% de 65-69 ans, 14% de 70-74 ans, 13% de 75-79 ans et 26% de 80 ans et plus). Durant la saison 2023-2024, **le VRS était à l'origine d'une part faible (8%) des cas d'infections graves admis en réanimation** à la suite d'une IRA en lien avec un virus saisonnier (à savoir grippe/Covid 19/VRS), les virus grippaux étant en cause dans 52 %, et le COVID 19 dans 41 %. Par ailleurs, sur un échantillon de 132 patients admis en réanimation **94% et présentaient au moins une comorbidité**.
- **La mortalité intra-hospitalière en lien avec le VRS** est estimée entre 6,6 % tous services confondus et 12,8 % chez les sujets admis en unités de soins intensifs.
- Les résultats des études conduites au Royaume-Uni, mettant en évidence l'importance du VRS comme cause de morbidité et mortalité respiratoire **chez les adultes âgés de 65 ans et plus, et en particulier chez ceux de plus de 75 ans**.
- **La prise en charge médicale d'une infection à VRS** reposant principalement sur des soins de support et l'absence d'option thérapeutique spécifique à cette infection.
- **Les recommandations internationales** :
  - Aux Etats-Unis :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans (en s'appuyant sur une prise de décision clinique partagée),
    - Et une vaccination préférentielle chez les patients présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie ;
  - En Autriche :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez l'adulte à partir de 60 ans,
    - Et à partir de 18 ans chez l'adulte présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie ;
  - En Belgique, et Norvège :

- Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie,
  - En Suède :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée chez les sujets âgés de 60 ans et plus présentant un risque élevé de développer une forme sévère de la maladie,
    - Et chez les sujets âgés de 75 ans et plus,
  - En Irlande :
    - Vaccination pour les adultes de 65 ans et plus,
  - Au Royaume-Uni :
    - Vaccination (Arexvy et Abrysvo) recommandée à partir de 75 ans,
  - **Il est à noter qu'aucun des pays ayant élaboré une recommandation ne recommande le rappel annuel à ce jour.**
- **Les données d'efficacité vaccinale (vaccine efficacy) fournies par les laboratoires :**
- Pour le vaccin Arexvy :
    - **Les seules évaluations disponibles à ce jour sont les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des MVRI associées au VRS (non sévères et ne nécessitant pas d'hospitalisations),**
    - L'efficacité vaccinale évaluée sur le critère de jugement principal (MVRI associée au VRS) variait de **83 % (IC95% [58 ; 94], n= 47 MVRI)** sur une seule saison à **67 % (IC95% [48 ; 80], n = 169 MVRI)** sur deux saisons cumulées,
    - L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants de 65 ans et plus, variait de **83% (IC95% [55 ; 95], n= 34 MVRI)** sur une seule saison et à **61% (IC95% [39 ; 76], n = 125 MVRI)** sur deux saisons cumulées. Les estimations de l'efficacité vaccinale variaient de manière similaire à ces dernières entre les deux saisons dans les classes d'âge (60-69 ans et 70-79 ans).
    - L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants présentant au moins une comorbidité d'intérêt (sans limite d'âge), a été estimée entre **95 % (IC95% [66 ; 100], n= 19 MVRI)** sur une seule saison et **67 % (IC95% [42 ; 82], n= 88 MVRI)** sur deux saisons cumulées,
    - L'efficacité vaccinale après une dose de rappel a été estimée à **67% (IC95% [48 ;80], n= 30 MVRI),**
  - Pour le vaccin Abrysvo :
    - **Les seules évaluations disponibles sont les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des infections respiratoires dues au VRS pouvant être suivies par les services de soins de ville ou celles qui ne nécessitent pas systématiquement un recours à ces services,**
    - L'efficacité vaccinale a été évaluée sur deux critères de jugement principaux : IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes et IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes. Elle variait de **65 % (IC95% [36 ; 82], n = 58)** en fin de saison 1, à **49 % (IC95% [14 ; 71], n = 68)** chez les participants ayant présenté une IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes en saison 2 ; et de **86 % (IC96,66% [32 ; 99], n = 16)** en saison 1 à **79 % (IC95% [23 ; 96], n = 17)** chez les participants ayant présenté une IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes en saison 2,
    - L'efficacité vaccinale évaluée **chez les participants de 65 ans et plus** sur une seule saison variait de **90 % (IC95% [25 ; 100], n= 11)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec ≥ 3 symptômes) à **83 % (IC95% [50 ; 99], n= 28)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec ≥ 2 symptômes. A noter que les estimations de l'efficacité vaccinale dans les classes d'âges plus âgées (60-69 ans et 70-79 ans) étaient non significatives.

- L'efficacité vaccinale évaluée chez les participants présentant au moins un facteur de risque (sans limite d'âge), sur une seule saison, a été estimée entre **64 % (IC95% [15 ; 86], n = 30)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes, et **82 % (IC95% [17 ; 98], n = 13)** chez les participants présentant une IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes.
- **Les estimations de l'efficacité vaccinale en prévention des infections respiratoires dues au VRS** (critères de jugements principaux dans les deux essais cliniques) comportent les limites suivantes :
  - Des définitions d'infections liées au VRS (incluant également les formes sévères) ne suivant pas les définitions de cas d'infection à VRS et IRA établies par l'ECDC et l'OMS sur lesquelles sont fondés les systèmes actuels de surveillance en place pour les infections à VRS.
  - Des estimations d'efficacité clinique effectuées sur un nombre relativement faible d'événements identifiés malgré le recrutement de plus de 20 000 et 32 000 participants. Ces effectifs réduits ont pour conséquence l'obtention d'intervalles de confiance larges augmentant les incertitudes autour des mesures de l'efficacité vaccinale,
  - Pour le vaccin Arexvy : l'efficacité vaccinale après une dose de rappel ne différant pas de l'estimation de l'efficacité vaccinale après une dose unique de vaccin. Le même nombre de MVRI associées au VRS en saison 2 (n=20) a été notifié, que les participants aient reçu ou non une dose supplémentaire de vaccin Arexvy en saison 2.
  - Pour le vaccin Abrysvo : aucune donnée n'est disponible au regard de l'efficacité vaccinale d'une dose de rappel.
- **L'évaluation de l'efficacité vaccinale dans les populations et questions d'intérêts de la recommandation HAS, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo, est difficilement évaluable, compte tenu :**
  - De l'absence de données au regard de l'efficacité vaccinale des vaccins Arexvy et Abrysvo spécifiquement chez les personnes âgées de 60-64 ans et présentant des comorbidités.
  - De l'exclusion ou de la faible représentation des participants présentant des comorbidités dans les essais cliniques présentés. Il est à noter que les incertitudes autour de la mesure des efficacités vaccinales dans cette population sont importantes, notamment pour le vaccin Abrysvo.
  - Des faibles effectifs dans les estimations de l'efficacité vaccinale chez les personnes de 65 ans et plus, particulièrement pour le vaccin Abrysvo,
  - De l'absence d'évaluation de l'efficacité vaccinale 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, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo,
  - Du manque de puissance des essais cliniques pour évaluer l'efficacité vaccinales contre les infections à VRS nécessitant des hospitalisations.
  - De l'évaluation de l'efficacité vaccinale sur les MVRI ou IVRI sévères reposant uniquement sur la symptomatologie clinique, pour les vaccins Arexvy et Abrysvo.
- Les données d'immunogénicité fournies par les laboratoires :
  - A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS.
  - **A ce jour, aucune donnée spécifique** n'est décrite pour les sujets âgés entre 60 et 64 ans avec des comorbidités.
  - Pour le vaccin Arexvy :

- L'immunogénicité du vaccin a été démontrée dans les suites d'une **primovaccination** avec deux doses à deux mois d'intervalle ou avec une seule dose (augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 et CD4+).
- Une dose de **rappel**, réalisée 12 mois après une primovaccination entraîne une nouvelle augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et des IgG anti RSVPref3 un mois plus tard. Néanmoins, **ces taux sont à des niveaux inférieurs** à ceux obtenus un mois après la première dose.
- Pour le vaccin Abrysvo :
  - L'immunogénicité du vaccin Abrysvo a été démontrée dans les suites d'une primovaccination réalisée avec une seule dose (augmentation des taux des anticorps VRS-A, VRS-B, et Anticorps anti RSV A/B) ;
  - **Aucune donnée disponible** pour une dose de rappel ;

Tant pour Arexvy que pour Abrysvo, l'augmentation des taux des anticorps est constatée à un an et à 18 mois après la vaccination mais une diminution des taux au cours du temps est observée.

– **Les données de sécurité et de tolérance disponibles à ce jour pour les vaccins Arexvy et Abrysvo sont en faveur d'une sécurité d'emploi.** Il est à noter que :

- En Europe un suivi est en cours dans le cadre du rapport périodique actualisé de pharmacovigilance concernant la survenue de syndrome de Guillain-Barré pour le vaccin Arexvy, et de la mention de cet évènement indésirable dans le RCP du vaccin Abrysvo,
- Aux États-Unis, conformément aux exigences et aux engagements de la FDA en matière de post-commercialisation, les deux fabricants (GSK et Pfizer) mèneront des études afin d'évaluer la survenue de syndrome de Guillain-Barré et de fibrillation auriculaire après la vaccination contre le VRS.
- Les premières analyses du CDC américain des données issues des systèmes de surveillance V-safe et VAERS (du 3 mai 2023 au 14 avril 2024) ont révélé qu'au moins 10,6 millions d'adultes âgés de 60 ans et plus ont reçu un vaccin contre le VRS. Le taux de notification d'un syndrome de Guillain-Barré était estimé à 5 cas par million de doses pour le vaccin Abrysvo et à 1,5 cas par million de doses pour le vaccin Arexvy (données issues uniquement du VAERS).

– **Les données de co-administration évaluées chez les sujets de plus de 60 ans :**

- Avec le vaccin antigrippal tétravalent, tétravalent adjuvanté et tétravalent à hautes doses pour le vaccin Arexvy,
- Avec le vaccin antigrippal tétravalent, tétravalent adjuvanté pour le vaccin Abrysvo :
  - L'injection concomitante ne modifie pas les réponses anticorps anti VRS ni celles des anticorps contre la grippe (critères de non-infériorité atteints) avec un bon profil de tolérance
  - L'administration conjointe avec d'autres vaccins, notamment le vaccin contre la Covid-19 ne sont pas décrites.

– **Les enquêtes d'acceptabilité concernant la vaccination contre le VRS chez l'adulte**, menées aussi bien en France qu'à l'étranger, rapportent une majorité d'avis favorable à la vaccination. Cependant, l'évaluation du niveau de connaissances à l'égard de l'infection par le VRS dans ces enquêtes est jugée faible.

– **Les données de couverture vaccinale des vaccins contre les virus respiratoires :**

- Les estimations de la couverture vaccinale contre la grippe au 29/02/2024 chez les personnes ciblées par la vaccination indiquaient une **couverture vaccinale à 47,1 %**, avec 54,0 % chez les 65 ans et plus et 25,4 % chez les personnes de moins de 65 ans à risque de grippe sévère. Ces couvertures vaccinales sont inférieures aux couvertures vaccinales estimées pour la saison 2022-2023,
  - (51,5 % pour toutes les personnes ciblées par la vaccination, avec 56,2 % chez les 65 ans et plus et 31,6 % chez les moins de 65 ans à risque de grippe sévère),
  - L'estimation de la couverture vaccinale contre la Covid-19 lors de la dernière campagne de vaccination (octobre 2023 à février 2024), **était de 30,2 %**. Lors de cette campagne et à partir des données renseignées, 29,1 % des vaccinations contre la Covid-19 ont été réalisées en même temps qu'un vaccin contre la grippe chez les personnes âgées de 65 ans et plus.
- Les rendez-vous de prévention aux âges clés de la vie et les vaccinations actuelles :
- Les tranches d'âge auxquelles seront proposés les bilans de prévention à l'âge adulte : 18-25 ans, 45-50 ans, 60-65 ans et 70-75 ans,
  - Les vaccinations proposées aux adultes à partir de 65 ans à ce jour : rappel contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, une dose annuelle du vaccin contre la grippe et contre la Covid-19, et la vaccination contre le zona.
- **Les évaluations économiques menées :**
- En France, les estimations du fardeau économique du VRS chez les adultes, fondées sur les données disponibles, semblent sous-évaluer les coûts liés aux soins en ville et aux hospitalisations. Les coûts directs non médicaux, indirects et cachés, tels que les décompensations, les chutes et les déclin fonctionnels, restent également méconnus.
  - Les évaluations médico-économiques menées dans les autres pays, estiment que la vaccination serait potentiellement coût-efficace. Cependant, ces résultats sont difficilement transposables au contexte français.

Au terme de son évaluation, compte tenu :

- Des données épidémiologiques disponibles rapportant l'incidence des infections à VRS chez l'adulte,
- Du risque élevé de formes graves chez les personnes âgées et celles présentant des comorbidités,
- D'une proportion élevée d'hospitalisations associées à une mortalité importante chez les adultes de 75 ans et plus,
- De l'absence de traitement spécifique et de stratégie vaccinale alternative,
- De l'efficacité vaccinale sur les infections des voies respiratoires basses mais modérée et imprécise,
- De l'immunogénicité démontrée après une première dose de vaccin, mais en l'absence de corrélat de protection,
- Du profil de tolérance et de sécurité des vaccins à ce jour, en faveur d'une sécurité de l'emploi,
- Des résultats des enquêtes d'acceptabilité en faveur de la vaccination,
- De la réduction potentielle du fardeau des IRA par l'administration de vaccinations contre les virus hivernaux co-circulants, tels que ceux de la grippe, de la Covid-19, et des infections à VRS,
- Des recommandations vaccinales implémentées dans d'autres pays,
- De l'importance présumée du fardeau économique,

et dans un objectif de simplification du calendrier vaccinal,

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 Abrysvo peuvent être utilisés dans le cadre de cette recommandation. De plus, la HAS recommande la vaccination chez **les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

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

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

#### **Toutefois, compte tenu :**

- Des estimations de l'efficacité vaccinale portant uniquement sur les infections des voies respiratoires basses, n'ayant pas systématiquement engendré un recours au système de soins, même primaire,
- Des limites énoncées au regard des estimations d'efficacité vaccinales actuellement disponibles (estimations partiellement effectuées sur les populations et questions d'intérêts de la recommandation HAS, nombre faible de cas d'infections à VRS rapportés dans les essais cliniques pouvant questionner l'ampleur du fardeau des infections à VRS, estimations d'efficacité vaccinales imprécises dues aux larges intervalles de confiance, et estimations d'efficacité vaccinales limitées à deux saisons),
- De la charge de morbidité et de mortalité attribuable aux infections à VRS qui nécessite une réévaluation avec des données plus fiables,
- Des données manquantes précisées dans la section 4.7, notamment les résultats définitifs des études cliniques qui sont actuellement toujours en cours,
- Du fardeau économique vraisemblablement sous-estimé qui reste à préciser, ainsi que les résultats des évaluations économiques difficilement transposables au contexte français,

La HAS précise que la présente recommandation exige une réévaluation notamment au regard, des données définitives à venir issues des essais cliniques des vaccins Arexvy et Abrysvo, des données d'efficacité en vie réelle (*vaccine effectiveness*) notamment sur les hospitalisations et les décès imputables aux infections à VRS, en France et à l'étranger, et des données de pharmacovigilance.

Ces informations permettront d'évaluer le bénéfice de la vaccination à l'échelle populationnelle et son impact sur le fardeau lié aux infections à VRS. Elles serviront également à apprécier la pertinence de l'administration d'une dose de rappel.

Par ailleurs, la HAS rappelle l'importance de l'adoption des gestes barrières et de la vaccination contre la grippe et contre la Covid-19 comme mesures de prévention des infections respiratoires.

# Table des annexes

---

Annexe 1. Présentation des données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance chez les personnes âgées de 60-64 et présentant des comorbidités	164
Annexe 2. Recherche documentaire	168

## Annexe 1. Présentation des données d'efficacité vaccinale, d'immunogénicité et de tolérance chez les personnes âgées de 60-64 et présentant des comorbidités

OUTCOME	Etude de référence	Analyse	Critère d'évaluation	Données disponibles
<b>EFFICACITE VACCINALE</b>				
<b>RSVPref3OA (Arexvy)</b>	RSV OA=ADJ 006	Analyse principale : fin de la saison 1 dans l'hémisphère nord ( <i>VE analysis 1</i> )	Principal Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
			Secondaires MVRI par type de VRS MVRI en fonction de l'âge MVRI en fonction des comorbidités MVRI en fonction du statut de fragilité MVRI sévères IRA-VRS	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
		Analyse de fin de saison 1 dans l'hémisphère sud ( <i>VE analysis 2</i> )	Principal Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
			Secondaires MVRI par type de VRS MVRI en fonction de l'âge MVRI en fonction des comorbidités MVRI en fonction du statut de fragilité MVRI sévères	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités

			IRA-VRS	
			Exploratoires Prévention des hospitalisations Prévention des complications respiratoires	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
		Analyse saison 1+2 sans rappel et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord (VE3 dose unique)	Principal Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR  Secondaires MVRI par type de VRS MVRI en fonction de l'âge MVRI en fonction des comorbidités MVRI en fonction du statut de fragilité MVRI sévères IRA-VRS  Exploratoires Prévention des hospitalisations Prévention des complications respiratoires	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
		Analyse de l'efficacité d'un rappel annuel (saison 1 + 2 et jusqu'à la fin de la saison 2 de l'hémisphère nord) (VE3 rappel à un an)	Principal Maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) associée au VRS confirmé par RT-PCR  Secondaires MVRI par type de VRS MVRI en fonction de l'âge MVRI en fonction des comorbidités MVRI en fonction du statut de fragilité	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités

			MVRI sévères IRA-VRS	
			Exploratoires Prévention des hospitalisations Prévention des complications respiratoires	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>RSVpref (Abrysvo)</b>	Etude RENOIR (étude C3671013)	Analyse principale	Principaux IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  Secondaires IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
		Analyse de fin de saison 1	Principaux IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  Secondaires IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
		Analyse de saison 2 partielle	Principaux IVRI-VRS avec $\geq 2$ symptômes IVRI-VRS avec $\geq 3$ symptômes  Secondaires IVRI-VRS sévères (avec ou sans hospitalisations) IRA-VRS	Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités  Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>IMMUNOGENICITE</b>				
<b>RSVPref3OA (Arexvy)</b>	RSV OA=ADJ 002			Pas de donnée disponible chez les

				personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
	RSV OA=ADJ 004			Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>Co-administration avec vaccin Grippe</b>	RSV OA=ADJ 007			Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
	RSV OA=ADJ 008			Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
	RSV OA=ADJ 017			Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>RSVpref (Abrysvo)</b>	Etude RENOIR (étude C3671013)			Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>TOLERANCE</b>				
<b>RSVPref3OA (Arexvy)</b>				Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités
<b>RSVpref (Abrysvo)</b>				Pas de donnée disponible chez les personnes âgées de 60-64 ans et ayant des comorbidités

## Annexe 2. Recherche documentaire

### Méthode

La recherche a porté sur les sujets et les types d'études définis en accord avec le chef de projet et a été limitée aux publications en langue anglaise, française et espagnole.

- Les sources suivantes ont été interrogées :
- Pour la littérature internationale : les bases de données Embase et Medline ;
- La Cochrane Library ;
- Les sites internet publiant des recommandations, des rapports d'évaluation technologique ou économique ;
- Les sites Internet des sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié.
- Cette recherche a été complétée par la bibliographie des experts et les références citées dans les documents analysés.

La stratégie de recherche dans les bases de données bibliographiques est construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études.

Le tableau 1 présente la recherche initiale faite dans les bases de données Embase et Medline. Une veille a ensuite été mise en place

Des doublons peuvent être présents entre les différents thèmes.

Tableau 1 : Stratégie de recherche dans les bases de données Embase et Medline (Proquest)

Type d'étude / sujet		Période	Nb de références
	Termes utilisés		
<b>Epidémiologie des infections à VRS chez les seniors</b>			
	Méta-analyses, revues systématiques	01/2021 – 03/2024	11
Etape 1	(MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection") OR TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 (disease* OR infection*)) OR TI,AB( RSV NEAR/2 (disease* OR infection*)) OR TI(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus OR RSV)) AND (MESH.EXACT("Prevalence") OR MJEMB.EXACT("prevalence") OR MJEMB.EXACT("incidence"))		

	MESH.EXACT("Incidence") OR TI(prevalence OR incidence OR epidemil* OR trends) OR MJEMB.EXACT("disease burden") OR MESH.EXACT("Global Burden of Disease") OR TI(burden))  OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections -- epidemiology") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("respiratory syncytial virus infection -- epidemiology")		
ET			
Etape 2	MJEMB.EXACT("institutionalized elderly") OR MJEMB.EXACT("very elderly") OR MJEMB.EXACT("aged hospital patient") OR MJEMB.EXACT("frail elderly") OR MJEMB.EXACT("aged") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Aged") OR TI(adult* OR aged OR elderly OR elder OR elders OR old PRE/0 people OR senior*)		
ET			
Etape 3	TI(metaanalys[*2]) OR TI(meta PRE/0 analys[*2]) OR TI(systematic[*4] PRE/1 review[*3]) OR TI(systematic[*4] PRE/1 overview[*3]) OR TI(systematic[*4] PRE/1 search[*3]) OR TI(systematic[*4] PRE/1 research[*3]) OR TI(pooled analysis) OR MESH.EXACT("Network Meta-Analysis") OR DTYPE(meta-analysis) OR DTYPE(systematic review) OR PUB(cochrane database syst rev) OR EMB.EXACT(meta-analysis) OR EMB.EXACT(systematic review) OR EMB.EXACT("network meta-analysis")		

<b>Epidémiologie des infections à VRS chez les seniors en France</b>			
Tout type d'étude		01/2021 03/2024	– 5
Etape 4	MESH.EXACT.EXPLODE("France") OR EMB.EXACT.EXPLODE("France") OR TI,AB(France OR french) OR IF(france)		
ET			
Etape 1 ET Etape 2			

## Immunogénicité, tolérance/sécurité et efficacité du vaccin chez les seniors

Méta-analyses, revues systématiques		01/2013 03/2024	–	1
Etape 5	(MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infections") OR MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus infection")) AND (MESH.EXACT("Viral Vaccines") OR MJEMB.EXACT("virus vaccine") OR MJEMB.EXACT("vaccination") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Vaccination")) OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine") OR TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 vaccin*) OR TI,AB(RSV NEAR/2 vaccin*)			
ET				
Etape 6	EMB.EXACT("vaccine immunogenicity") OR EMB.EXACT.EXPLODE("neutralizing antibody") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Antibodies, Neutralizing") OR MESH.EXACT("Immunogenicity, Vaccine") OR TI(immunogenicity OR immunogenic OR antigenicity OR reactogenicity) OR TI,AB(neutralizing NEAR/1 antibod*) OR TI(vaccine NEAR/1 response) OR TI(immune NEAR/1 response) OR MESH.EXACT("Vaccine Efficacy") OR TI(efficacy OR effectiveness OR outcome) OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("treatment outcome") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Outcome")			
ET				
Etape 2 ET Etape 3				
OU				
Etape 7	(EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- drug toxicity") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- adverse drug reaction") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- side effect") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine -- complication") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- toxicity") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- poisoning") OR MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines -- adverse effects") OR (TI(safety OR tolerance OR tolerated OR complications) OR TI,AB(vaccine*			

	NEAR/2 safety) OR TI,AB(side PRE/0 effect* OR adverse PRE/0 effect* OR adverse PRE/0 event*)) AND TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 vaccine* OR RSV NEAR/1 vaccin*))		
ET			
Etape 2 ET Etape 3			
Essais contrôlés randomisés		01/2013 03/2024	– 52
((Etape 5 ET Etape 6) OR Etape 7) ET Etape 2			
ET			
Etape 8	TI(random* NOT (non PRE/0 random*)) OR TI(single PRE/0 blind) OR TI(double PRE/0 blind) OR TI(cross PRE/0 over PRE/0 stud*) OR MESH.EXACT(random allocation) OR MESH.EXACT(double-blind method) OR MESH.EXACT(single-blind method) OR MESH.EXACT(cross-over studies) OR DTYPE(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(randomization) OR EMB.EXACT(randomized controlled trial) OR EMB.EXACT(double blind procedure) OR EMB.EXACT(single blind procedure) OR EMB.EXACT(crossover procedure) OR DTYPE(Equivalence Trial) OR DTYPE(Pragmatic Clinical Trial)		

### Vaccin VRS chez les seniors et hospitalisations, soins ambulatoires, urgences, pneumonies, transmission du virus, durée de protection

Tout type d'étude		01/2013 03/2024	– 31
Etape 9	MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Vaccines") OR EMB.EXACT("respiratory syncytial virus vaccine") OR TI(respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus NEAR/2 vaccin*) OR TI(RSV NEAR/2 vaccin*)		
ET			
Etape 10	MESH.EXACT("Hospitalization") OR MESH.EXACT("Ambulatory Care") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Emergency Medical Services") OR MJMESH.EXACT("Intensive Care Units") OR MESH.EXACT("Critical Care") OR MJEMB.EXACT("hospital emergency service") OR MJEMB.EXACT("emergency health service") OR MJEMB.EXACT("hospitalization")		

	<p>MJEMB.EXACT("ambulatory care") OR  MJEMB.EXACT("intensive care") OR  MJEMB.EXACT("intensive care unit") OR  TI(hospitalization* OR ambulatory OR intensive  PRE/0 care OR emergency)</p> <p>OR</p> <p>MESH.EXACT("Pneumonia -- prevention &amp; control")  OR MJEMB.EXACT("respiratory syncytial virus  pneumonia") OR TI,AB(pneumonia*)</p> <p>OR</p> <p>(MESH.EXACT("Incidence") OR  EMB.EXACT("incidence") OR TI,AB(incidence))  AND (MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus In-  fections") OR MJEMB.EXACT("respiratory syncytial  virus infection") OR TI,AB(RSV NEAR/1 infection*  OR respiratory PRE/0 syncytial PRE/0 virus PRE/0  infection*))</p> <p>OR</p> <p>MESH.EXACT("Respiratory Syncytial Virus Infec-  tions -- transmission") OR (EMB.EXACT("virus trans-  mission")) AND (MJEMB.EXACT("respiratory  syncytial virus infection")) OR TI,AB(RSV NEAR/2  transmission) OR TI,AB(respiratory PRE/0 syncytial  PRE/0 virus NEAR/2 transmission))</p> <p>OR</p> <p>TI,AB(waning OR decreasing OR protection NEAR/3  duration)</p>		
ET			
Etape 2			

<b>Acceptabilité du vaccin chez les seniors</b>			
Tout type d'étude		01/2013 03/2024	– 17
Etape 11	<p>MJEMB.EXACT.EXPLODE("health personnel atti-  tude") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Patient Ac-  ceptance of Health Care") OR  MESH.EXACT("Health Knowledge, Attitudes, Prac-  tice") OR MESH.EXACT("Patient Satisfaction") OR  MESH.EXACT("Patient Preference") OR  MESH.EXACT("Practice Patterns, Physicians") OR  MESH.EXACT("Practice Patterns, Nurses") OR  EMB.EXACT("attitude to health") OR</p>		

	EMB.EXACT("patient preference") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("patient attitude") OR EMB.EXACT("vaccine hesitancy") OR MESH.EXACT("Vaccination Hesitancy") OR MESH.EXACT("Vaccination -- psychology") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Treatment Adherence and Compliance") OR TI,AB(attitude* OR preference* OR acceptability OR acceptance OR willingness OR awareness) OR TI,AB(vaccin* NEAR/2 hesitancy)		
ET			
Etape 5 ET Etape 2			

### Co-administration du vaccin contre le VRS avec un autre vaccin

Tout type d'étude		01/2013 03/2024	– 13
Etape 12	TI,AB((concurrent* OR concomitant* OR simultaneous* OR double) NEAR/3 (administ* OR vaccin*)) OR TI,AB(combined OR combination OR co PRE/0 administration OR co PRE/0 administered)		
ET			
Etape 5 ET Etape 2			

### Données médico-économiques sur le vaccin contre le VRS chez les seniors

Tout type d'étude		01/2013 03/2024	– 32
Etape 13	MESH.EXACT.EXPLODE("Costs and Cost Analysis") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic evaluation") OR MESH.EXACT("Quality-Adjusted Life Years") OR EMB.EXACT("quality adjusted life year") OR TI(cost OR costs OR costing OR economic* OR modeling OR modelling) OR TI,AB((cost* OR economic) PRE/2 utilit*) OR TI,AB(health PRE/0 utilities) OR TI,AB( cost* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR TI,AB( cost* NEAR/2 (effectiv* OR assess* OR evaluat* OR analys* OR model* OR benefit* OR threshold* OR expens* OR saving* OR reduc*)) OR TI,AB(QALY[*1] OR Quality PRE/0 adjusted PRE/0 life*) OR TI,AB(incremental PRE/2 cost[*1]) OR TI,AB(ICER) OR TI,AB(utiliy PRE/0		

	value*) OR TI,AB(willing* PRE/2 pay) OR TI,AB(markov) OR MJEMB.EXACT("Markov chain") OR MESH.EXACT("Markov Chains") OR MESH.EXACT.EXPLODE("Models, Economic") OR MJEMB.EXACT.EXPLODE("economic model")		
ET			
Etape 5 ET Etape 2			

MESH/EMB : descripteur ; MJMESH/MJEMB : descripteur majoré ; \*: troncature ; TI : titre ; AB : résumé ; DTYPE : type de publication ; PUB : titre journal

## Sites consultés

Dernière consultation : novembre 2023

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA  
 Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa (Brésil)  
 Agenzia italiana del farmaco (Italie)  
 Agency for Care Effectiveness  
 Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ  
 Alberta Health - HTA provincial reviews  
 Alberta Medical Association  
 American College of Physicians – ACP  
 American Geriatric Society  
 Australian government Department of Health and Aged Care  
 Australian and New Zealand Society for Geriatric Medicine  
 Australian Technical Advisory Group on Immunisation  
 BMJ Best Practice  
 British Columbia guidelines  
 British Geriatrics Society  
 British Infection Association  
 Bundesministerium für Gesundheit (Allemagne)  
 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH  
 Canadian Geriatrics Society  
 Canadian Task Force on Preventive Health Care  
 Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMef  
 Centers for Disease Control and Prevention – CDC  
 Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness – CCE  
Centre for Effective Practice – CEP  
Centre for Reviews and Dissemination  
Cleveland Clinic Innovations  
CMA Infobase  
Cochrane Library  
Collège des économistes de la santé  
Commission fédérale pour les vaccinations (Suisse)  
Conseil scientifique du domaine de la santé (Luxembourg)  
Conseil Supérieur de la Santé (Belgique)  
Comité sur l’immunisation du Québec  
European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC  
European Geriatric Medicine Society  
European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases  
Folkhälsomyndigheten (Public Health Agency of Sweden)  
Gerontological Society of America  
Government of Sweden  
Guidelines International Network – GIN  
Haut Conseil de la santé publique – HCSP  
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT  
Health council of the Netherlands  
Health Economics Resource Centre - University of York  
Health Technology Wales  
Helsedirektorate (Norvège)  
Icelandic Medicines Agency  
IDEAS Economics and Finance Research - Base REPEC  
Institut national de santé publique du Québec  
Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé – IRDES  
Infectious Diseases Society of America- IDSA  
Institute for Clinical and Economic Review – ICER  
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES  
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI  
International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO  
Institute for Health Economics Alberta – IHE  
Institut national d’excellence en santé et en services sociaux – INESSS  
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA

*International Society for Infectious Diseases*  
Ireland National Immunisation Advisory Committee  
*McGill University Health Centre*  
Malaysian Health Technology Assessment Section  
Medical Services Advisory Committee – MSAC  
Ministère de la Santé et de la Sécurité sociale (Luxembourg)  
Ministerio de Sanidad (Espagne)  
Ministero della Salute (Italie)  
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA  
National Health and Medical Research Council – NHMRC  
National Health Services Scotland  
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE  
National Institutes of Health  
NHS Innovation Observatory  
New Zealand Guidelines Group – NZGG  
Office fédéral de la santé publique (Suisse)  
Office of Health Economics  
Ontario Immunization Advisory Committee  
Paul-Ehrlich-Institut (Institut fédéral des vaccins et des médicaments biomédicaux)  
Public Health Agency of Canada  
Réseau d'évaluation en économie de la santé  
REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope  
Santé publique France – SPF  
Scottish Health Technologies Group  
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN  
Serviço Nacional de Saude (Portugal)  
Singapore Ministry of Health  
Sociedad Española Enfermedades Infecciosas Microbiología Clínica  
Sociedad Española de Microbiología  
Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali  
Société française de gériatrie et gérontologie  
Société Suisse d'Infectiologie  
Statens Serum Institut (Danemark)  
SwissMedic (Institut suisse des produits thérapeutiques)  
Tripdatabase  
UK Department of Health

U.S. Preventive Services Task Force

Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines

Veterans Affairs Evidence-based Synthesis Program

Washington Health Care Authority

World Health Organization – WHO

## **Veille**

En complément, une veille a été mise en place dans Embase et Medline, sur la base des équations du tableau 1 et sur les sites indiqués ci-dessus.

1. Loubet P, Fernandes J, de Pourville G, Sosnowicz K, Elong A, Guilmet C, *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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2023.105635>
2. Cantú-Flores K, Rivera-Alfaro G, Muñoz-Escalante JC, Noyola DE. Global distribution of respiratory syncytial virus A and B infections: a systematic review. *Pathogens and global health* 2022;116(7):398-409. <https://dx.doi.org/10.1080/20477724.2022.2038053>
3. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, Falsey AR, Jia H, Barrett A, *et al.* Change in functional status associated with respiratory syncytial virus infection in hospitalized older adults. *Influenza and other respiratory viruses* 2022;16(6):1151-60. <https://dx.doi.org/10.1111/irv.13043>
4. Andrew MK, MacDonald S, Godin J, McElhaney JE, LeBlanc J, Hachette TF, *et al.* persistent functional decline following hospitalization with influenza or acute respiratory illness. *J Am Geriatr Soc* 2021;69(3):696-703. <https://dx.doi.org/10.1111/jgs.16950>
5. Curran D, Cabrera ES, Bracke B, Raymond K, Foster A, Umanson C, *et al.* Impact of respiratory syncytial virus disease on quality of life in adults aged ≥50 years: A qualitative patient experience cross-sectional study. *Influenza and other respiratory viruses* 2022;16(3):462-73. <https://dx.doi.org/10.1111/irv.12929>
6. Krilov LR, Roberts NJ, Jr. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Update. *Viruses* 2022;14(10). <https://dx.doi.org/10.3390/v14102110>
7. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe : ECDC; WHO; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Operational-considerations-respiratory-virus-surveillance-euro-2022.pdf>
8. Haber N. Respiratory syncytial virus infection in elderly adults. *Medicine et maladies infectieuses* 2018;48(6):377-82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.medmal.2018.01.008>
9. Amato-Gauci A, Ammon A. The surveillance of communicable diseases in the European Union--a long-term strategy (2008-2013). *Euro surveillance* 2008;13(26). <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/aboutus/what-we-do-surveillance/Documents/tessy-specific-privacy-statement.pdf>
10. European Centre for Disease Prevention and Control. Specific Privacy Statement. The European Surveillance System (TESSy). Stockholm: ECDC; 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/aboutus/what-we-do-surveillance/Documents/tessy-specific-privacy-statement.pdf>
11. European Centre for Disease Prevention and Control. TESSy - The European Surveillance System Reporting Protocol for integrated respiratory virus surveillance, version 1.5. Stockholm: ECDC; 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Integrated-respiratory-reporting-protocol-v15.pdf>
12. Santé Publique France. Réseau SOS Médecins [En ligne] 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-sos-medecins>
13. Santé Publique France. Réseau OSCOUR® (Organisation de la surveillance coordonnée des urgences) [En ligne] 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/surveillance-syndromique-sursaud-R/reseau-oscour-R>
14. Santé Publique France. Protocole de la surveillance sentinelle des cas graves de grippe et de COVID-19 nécessitant une prise en charge en réanimation, année 2020-2021. Saint-Maurice: SPF; 2021. <https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.santepubliquefrance.fr/media/files/01-maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/protocole-de-surveillance-des-cas-graves-26-03-21&ved=2ahUKEwjw9KI5eKGAXUsTaQEHS9A5sQFnoECBAQAQ&usq=AOvVaw0GFS5Qiqru-OQrV-c119IV>
15. Santé publique France. Bulletin Infections respiratoires aiguës. Semaine 11 (11 au 17 mars 2024) [20 mars 2024]. Saint-Maurice: SPF; 2024. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19--bulletin-du-10-avril-2024>
16. Santé Publique France. Surveillance des épisodes de cas groupés d'infections respiratoires aiguës (IRA) dans les établissements médico-sociaux [En ligne] 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/articles/surveillance-des-episodes-de-cas-groupes-d-infections-respiratoires-aigues-ira-dans-les-etablissements-medico-sociaux>
17. Santé Publique France. Signalement des épisodes de cas groupés d'infection respiratoire aiguë (ira) dans les établissements médico-sociaux (EMS). Guide pour les établissements. Saint-Maurice: SPF; 2023. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/guide/signalement-des-episodes-de-cas-groupes-d-infection-respiratoire-aigue-ira-dans-les-etablissements-medico-sociaux-ems--guide-pour-les-etablisse>
18. Hospices Civils de Lyon. Centre National de Référence virus des infections respiratoires (dont la grippe et le SARS-CoV-2) [En ligne] 2023. <https://teamhcl.chu-lyon.fr/cnr-virus-des-infections-respiratoires-grippe-sars-cov-2>
19. Hospices Civils de Lyon. Organisation du CNR virus des infections respiratoires autour de 4 structures [En ligne] 2023. <https://teamhcl.chu-lyon.fr/organisation-du-cnr-virus-des-infections-respiratoires-autour-de-4-structures>
20. Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. Saint-Maurice: SPF; 2024.

<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2023-2024>

21. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon J-Y. 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).

<http://dx.doi.org/10.1111/irv.13031>

22. Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, *et al.* Global disease burden estimates of respiratory syncytial virus-associated acute respiratory infection in older adults in 2015: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2020;222(Suppl 7):S577-S83.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiz059>

23. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, *et al.* Estimation of the number of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations in adults in the European Union. *J Infect Dis* 2023;228(11):1539-48.

<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad189>

24. Nguyen-Van-Tam JS, O'Leary M, Martin ET, Heijnen E, Callendret B, Fleischhackl R, *et al.* Burden of respiratory syncytial virus infection in older and high-risk adults: a systematic review and meta-analysis of the evidence from developed countries. *Eur Respir Rev* 2022;31(166).

<https://dx.doi.org/10.1183/16000617.0105-2022>

25. Sharp A, Minaji M, Panagiotopoulos N, Reeves R, Charlett A, Pebody R. Estimating the burden of adult hospital admissions due to RSV and other respiratory pathogens in England. *Influenza and other respiratory viruses* 2022;16(1):125-31.

<https://dx.doi.org/10.1111/irv.12910>

26. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RL, Schuck-Paim C, Haguinet F, Webb DJ, *et al.* Modelling estimates of the burden of Respiratory Syncytial virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015;15:443.

<https://dx.doi.org/10.1186/s12879-015-1218-z>

27. Celante H, Oubaya N, Fourati S, Beaune S, Khellaf M, Casalino E, *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.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2023.03.003>

28. Recto C, Fourati S, Khellaf M, Pawlotsky JM, De Prost N, Diakonoff H, *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.

<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiae171>

29. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, Havers FP. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the advisory committee on immunization practices - United States, 2023. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2023;72(29):793-801.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7229a4>

30. Food and Drug Administration (FDA). Abrysvo. Respiratory Syncytial Virus Vaccine. Silver Spring: FDA; 2024. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>

31. Food and Drug Administration (FDA). Arexvy. Respiratory Syncytial Virus Vaccine, Adjuvanted. Silver Spring: FDA; 2024.

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/arexvy>

32. Department of Health and Social Care. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 London: DHSC; 2023.

<https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>

33. Superior Health Council. Vaccination against RSV (Adults). Brussels: SHC; 2023.

[https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fp\\_shealth\\_theme\\_file/20230918\\_shc-9725\\_rsv\\_vaccination\\_adults\\_vweb\\_1.pdf](https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fp_shealth_theme_file/20230918_shc-9725_rsv_vaccination_adults_vweb_1.pdf)

34. Bundesministeriums für Soziales Gesundheit Pflege und Konsumentenschutz. Impfplan Österreich [En ligne] 2024.

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html>

35. Public Health Agency of Sweden. Vaccination mot RS-virus Stockholm: Folkhalsomyndigheten; 2023.

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/smitskydd-beredskap/vaccinationer/vacciner-som-anvands-i-sverige/vaccin-mot-rs-virus/>

36. Powiatowa Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Gołdapi. [Communiqué de l'inspecteur sanitaire en chef du 28 octobre 2022 sur le programme de vaccination préventive pour 2023 - Station sanitaire et épidémiologique du district de Gołdap ] [En ligne] 2022.

<https://www.gov.pl/web/psse-goldap/komunikat-glownego-inspektora-sanitarnego-z-dnia-28-pazdziernika-2022-r-w-sprawie-programu-szczepien-ochronnych-na-rok-2023>

37. Royal College of physicians of Ireland, National Immunisation Advisory Committee. Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults. Dublin: RCPI; 2023.

[https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12\\_NIAC\\_evidence\\_synthesis\\_and\\_recommendations\\_re\\_R.pdf](https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re_R.pdf)

38. Norwegian Institute for Public Health. RSV-vaksine – håndbok for helsepersonell Oslo: FHI; 2024.

<https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/rs-virusvaksine/?term=#indikasjoner>

39. Centers for Disease Control and Prevention, Melgar M, Britton A. Evidence to recommendations framework Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Adults GSK adjuvanted RSVpreF3 vaccine in older adults Pfizer bivalent RSVpreF vaccine in older adults : CDC; 2023.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Adults-04-Melgar-508.pdf>

40. Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, *et al.* Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase

1/2 Randomized Clinical Trial. *J Infect Dis* 2023;227(6):761-72.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiac327>

41. Leroux-Roels I, Van Ranst M, Vandermeulen C, Abeele CV, De Schrevel N, Salaun B, *et al.* Safety and immunogenicity of a revaccination with a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in older adults: a phase 2b Study. *J Infect Dis* 2024;229(2):355-66.

<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad321>

42. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, *et al.* Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023;388(7):595-608.

<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>

43. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee D-G, *et al.* Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis* 2024.

<http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciae010>

44. Friedland L. GSK's RSVPreF3 OA Vaccine (AREXVY) AREXVY was approved by FDA on May 3, 2023, and is indicated for the prevention of LRTD caused by RSV in adults 60 and older, as a single dose. ACIP June 21, 2023 : GSK; 2023.

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/03-RSV-Adults-Friedland-508.pdf>

45. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, *et al.* Immunogenicity, reactogenicity, and safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis* 2024. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad786>

46. McDonald JU, Rigsby P, Dougall T, Engelhardt OG. Establishment of the first WHO International Standard for antiserum to Respiratory Syncytial Virus: Report of an international collaborative study. *Vaccine* 2018;36(50):7641-9.

<https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.10.087>

47. McDonald JU, Rigsby P, Atkinson E, Engelhardt OG. Expansion of the 1st WHO international standard for antiserum to respiratory syncytial virus to include neutralisation titres against RSV subtype B: An international collaborative study. *Vaccine* 2020;38(4):800-7. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.095>

48. Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, *et al.* Safety and immunogenicity of bivalent RSVpreF Vaccine coadministered with seasonal inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin Infect Dis* 2023.

<https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad707>

49. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, *et al.* Phase 1/2 Randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine. *J Infect Dis* 2022;225(12):2056-66.

<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiab611>

50. Hause AM, Moro PL, Baggs J, Zhang B, Marquez P, Melgar M, *et al.* Early safety findings among persons aged ≥60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus

Vaccine - United States, May 3, 2023-April 14, 2024. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report* 2024;73(21):489-94.

<https://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7321a3>

51. Gagneux-Brunon A, Botelho-Nevers E, Peretti-Watel P, Ward J. Opinions des Français sur les vaccins à l'hiver 2023. Enquête ICOVAC. Vague 2 : Observatoire régional de la santé Provence Alpes Côte-d'Azur,; 2023.

[http://www.orspaca.org/sites/default/files/note-icovac-vague\\_2.pdf](http://www.orspaca.org/sites/default/files/note-icovac-vague_2.pdf)

52. Hurley LP, Allison MA, Kim L, O'Leary ST, Crane LA, Brtnikova M, *et al.* Primary care physicians' perspectives on respiratory syncytial virus (RSV) disease in adults and a potential RSV vaccine for adults. *Vaccine* 2019;37(4):565-70.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.031>

53. Gravenstein S, Feramisco J, Carter JD, Simone L, Nelson M. Impact of educational sessions on knowledge and attitudes about rsv infection and prevention among residents of long-term care facilities. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:S895.

<http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofac492.1820>

54. La E, Yoshida S, Hikmat Z, Riley M, Singer D, Etschmaier M. Respiratory syncytial virus older adult vaccine implementation plans among health systems and pharmacies in the United States. *Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy* 2023;29(10 a):S87.

<http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.10-a.s1>

55. Poster Abstracts - Academy of Managed Care Pharmacy 2023. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 2023;29(3-a Suppl):S1-S137.

<https://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2023.29.3-a.s1>

56. Ponticelli D, Losa L, Antonazzo IC, Zampella A, Di Marino F, Mottola G, *et al.* Respiratory Syncytial Virus (RSV) and intention to recommend rsv vaccination: a cross-sectional survey of cardiologists and cardiac nurses in Southern Italy. *Infectious disease reports* 2024;16(1):128-41.

<http://dx.doi.org/10.3390/idr16010010>

57. Wang Q, Xiu S, Yang L, Li L, Yang M, Wang X, *et al.* Perceptions about respiratory syncytial virus (RSV) and attitudes toward the RSV vaccine among the general public in China: A cross-sectional survey. *Hum Vaccin Immunother* 2024;20(1):2310916.

<http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2024.2310916>

58. Houle SKD, Andrew MK. RSV vaccination in older adults: Addressing vaccine hesitancy using the 3C model. *Canadian Pharmacists Journal* 2024;157(1):39-44.

<http://dx.doi.org/10.1177/17151635231210879>

59. Carrico J, Hicks KA, Wilson E, Panozzo CA, Ghaswalla P. The annual economic burden of respiratory syncytial virus in adults in the United States. *J Infect Dis* 2023.

<https://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiad559>

60. Averin A, Atwood M, Sato R, Yacisin K, Begier E, Shea K, *et al.* Attributable cost of adult respiratory syncytial virus illness beyond the acute phase. *Open Forum Infect Dis* 2024;11(3):ofae097.

<https://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofae097>

61. Ackerson B, An J, Sy LS, Solano Z, Slezak J, Tseng H-F. Cost of hospitalization associated with Respiratory Syncytial Virus infection versus influenza infection in hospitalized older adults. *J Infect Dis* 2020;222(6):962-6. <http://dx.doi.org/10.1093/infdis/jiaa183>
62. Rafferty E, Paulden M, Buchan SA, Robinson JL, Bettinger JA, Kumar M, *et al.* Evaluating the individual healthcare costs and burden of disease associated with RSV Across Age Groups. *Pharmacoeconomics* 2022;40(6):633-45. <https://dx.doi.org/10.1007/s40273-022-01142-w>
63. Mac S, Shi S, Millson B, Tehrani A, Eberg M, Myageri V, *et al.* Burden of illness associated with Respiratory Syncytial Virus (RSV)-related hospitalizations among adults in Ontario, Canada: A retrospective population-based study. *Vaccine* 2023;41(35):5141-9. <https://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.071>
64. Niekler P, Goettler D, Liese JG, Streng A. Hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) infections in Germany: a nationwide clinical and direct cost data analysis (2010-2019). *Infection* 2023. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-023-02122-8>
65. Nuttens C, Barbet V, Watier L, Loubet P, Casalegno JS, Vanhems P, *et al.* EPH233 estimation of the epidemiological and economic burden of RSV and Influenza infection in the hospital setting among adults 65 Years and Older in France. *Value Health* 2023;26(12, Supplement):S246. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.09.1274>
66. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus vaccines for adults. Ottawa: CADTH; 2024. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/hta-he/HE0047-RSV-Vaccines-For-PHAC.pdf>
67. Ortega-Sanchez IR, National Center for Immunization & Respiratory Diseases. Economics of Vaccinating U.S. Adults ≥60 years-old against Respiratory Syncytial Virus. Updated summary comparing models from: GSK, Pfizer AND University of Michigan-CDC. ACIP Meeting, June 21, 2023 ; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/05-RSV-Adults-Ortega-Sanchez-508.pdf>
68. Hutton DW. Economic analysis of RSV vaccination in older adults : University of Michigan; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-06-21-23/04-RSV-Adults-Hutton-508.pdf>
69. Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, Galvani AP. Cost-effectiveness of Prefusion F Protein-based Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus Disease for Older Adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2024;78(5):1328-35. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciad658>
70. Wang Y, Fekadu G, You JHS. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus vaccines for older adults in Hong Kong. *Vaccines* 2023;11(10). <https://dx.doi.org/10.3390/vaccines11101605>
71. Shoukat A, Bawden CE, Röst G, LeBlanc JJ, Galvani AP, Langley JM, Moghadas SM. Impact and cost-effectiveness analyses of vaccination for prevention of respiratory syncytial virus disease among older adults in Ontario: A Canadian Immunization Research Network (CIRN) study. *Vaccine* 2024;42(7):1768-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.02.041>

# Abréviations et acronymes

---

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
DGS	Direction générale de la santé
CNR	Centre national de référence
CTV	Commission technique des vaccinations
EI	Evènements indésirables
EIG	Evènements indésirables graves
EMA	European medicine agency
EMS	Etablissements médicaux sociaux
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de santé
HTA	Hypertension artérielle
IRA	Infections respiratoires aiguës
IVRI	Infections des voies respiratoires inférieures
JCVI	Joint Committee on Vaccination and Immunisation
MVRI	Maladie des voies respiratoires inférieures
PMSI- MCO	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information en médecine, chirurgie, obstétrique et odontologie
RDCR	Ratios différentiels coût-résultat
SpF	Santé publique France
SSC	Services de soins critiques
VRS	Virus respiratoire syncytial

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

