



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 2023

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. BEYFORTUS 50 - 100 mg (nirsévimab) (CT-20356) SANOFI PASTEUR EUROPE - Examen - Inscription (CT)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer les différents experts.

(Julie Chastang, Olivier Romain, Christèle Gras Le Guen, Romain Basmaci, Jean-Sébastien Casalegno, Emmanuel Grimpel, et Daniel Floret rejoignent la séance)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier étant donné ses liens. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Casalegno et le Professeur Floret en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci, bonjour à tous. Je suis vraiment désolé du retard que l'on vous a infligé, mais on a perdu pas mal de temps ce matin. Comme c'est le dernier dossier, c'est la victime. Merci à tous.

Pour ce dossier BEYFORTUS, il y a des experts qui sont Daniel Floret et Jean-Sébastien Casalegno. Il y a aussi des parties prenantes qui représentent les différentes sociétés savantes. Nous aurons aussi des rapporteurs internes, trois rapporteurs internes. Ce qui fait qu'au total il y a vraiment beaucoup de monde. Il y a aussi le collège de médecine générale, Julie Chastang le représente. Elle a un impératif horaire, donc elle va peut-être parler en premier.

On va d'abord revoir le dossier qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on va peut-être parler Madame Chastang parce qu'elle a un impératif horaire. Ensuite, on aura des contributions d'associations. Ensuite, on laissera la parole aux parties prenantes, c'est-à-dire les sociétés savantes, puis les experts externes, puis les rapporteurs.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous voyez aujourd'hui le dossier BEYFORTUS, nirsevimab. C'est une demande d'inscription en droit commun sur les listes Ville et hôpital. Ce produit a une indication dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. Cette spécialité a une posologie qui s'administre par voie intramusculaire, avec une dose unique de 50 milligrammes chez le nourrisson de moins de 5 kilos ou 100 milligrammes chez plus de 5 kilos. Ce médicament doit s'administrer avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS.

Ce médicament a obtenu une AMM européenne en octobre 2022 et un statut prime par l'EMA en janvier 2019. Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie, et un intérêt de santé publique.

Je vous affiche à l'écran les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé datant de 2019 sur la prise en charge d'un premier épisode de bronchiolite aiguë chez les nourrissons de moins de 12 mois. Celle-ci reprend la stratégie thérapeutique. La prise en charge repose initialement par une évaluation de l'état général. Trois niveaux de gravité ont été définis : léger, modéré et grave, orientant la prise en charge du nourrisson. Également, dans cette

recommandation ont été définis des critères de vulnérabilité et environnementaux qui, s'ils sont présents chez le nourrisson, peuvent entraîner un risque plus élevé d'hospitalisation.

Les traitements médicamenteux actuellement disponibles en France, notamment en termes de prévention, le seul est l'anticorps SYNAGIS, palivizumab, indiqué en prévention, notamment chez les enfants à risque élevé, tel que les enfants nés prématurés avec un âge gestationnel inférieur ou égal à 35 semaines de grossesse, des enfants ayant une dysplasie bronco pulmonaire ou des enfants ayant une cardiopathie congénitale. Il existe également des traitements non médicamenteux qui comprennent des mesures préventives ou d'hygiène simples, dont l'objectif est de diminuer le risque de transmission et d'infection des nourrissons chez le plus jeune âge.

Vous avez les critères de vulnérabilité définis par la Haute autorité de santé, notamment des comorbidités telles que les dysplasies broncho-pulmonaires ou cardiopathies congénitales et d'autres sur la liste que je ne détaille pas. Également des critères environnementaux qui comprennent notamment des contextes sociaux économiques défavorables, l'état de prématurité, le tabagisme passif, etc.

Dans ce dossier, quatre études ont été déposées par le laboratoire :

Une étude de phase IIb, contrôlée, versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des nourrissons nés à terme ou prématurés, avec un âge gestationnel supérieur ou égal à 29 semaines de grossesse au cours de leur première saison au VRS. A noter que tous les nourrissons dans cette étude ont reçu une dose de 50 milligrammes, quel que soit leur poids corporel.

Vous avez à l'écran les résultats sur les critères principaux et secondaires qui sont positifs. Le critère principal était les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS, les critères secondaires, les hospitalisations. Vous avez également les résultats sur la tolérance. A noter que la majorité des nourrissons, 65 % étaient nés avec une prématurité moyenne, selon la définition de l'OMS, soit un âge gestationnel compris entre 32 et 35 semaines de grossesse. La majorité des nourrissons avaient un poids corporel inférieur à 5 kilos pour 61 % d'entre eux.

La deuxième étude, est une étude pivotale de phase III, MELODY, étude contrôlée, versus placebo, randomisée, en double aveugle, chez des nourrissons nés à terme et prématurés avec un âge gestationnel supérieur ou égal à 35 semaines, et au cours de leur première saison au VRS. Vous avez à l'écran les données d'efficacité avec un critère principal sur l'infection des voies respiratoires inférieures dues au VRS qui sort sur le plan statistique, mais un arrêt de la séquence hiérarchique sur le critère secondaire qui était les hospitalisations.

A noter que le protocole de l'étude prévoyait 3 000 patients à inclure, mais en raison de l'impact de la pandémie à Covid-19, et en relation avec les autorités réglementaires, le protocole de l'étude a été amendé afin d'inclure 1 500 premiers patients dans une cohorte d'efficacité, puis de continuer les inclusions avec 1 500 autres nourrissons à inclure dans une cohorte complémentaire de sécurité. A noter que selon le protocole, les données d'efficacité ont été tout de même récoltées sur la cohorte complémentaire de sécurité, mais que les données d'efficacité sont utilisées uniquement à des fins descriptives.

Selon le protocole également, une analyse groupée, préspecifiée était prédéfinie, et permettait d'évaluer l'hospitalisation liée au VRS, en *poolant* les données de l'étude de phase IIb, notamment chez les sujets ayant un poids inférieur à 5 kilos et ceux de la cohorte primaire de l'étude actuelle, MELODY, de phase III. Vous avez à l'écran les résultats sur le critère d'hospitalisation.

Une troisième étude est l'une étude MEDLEY de phase II, III, qui était contrôlée, versus palivizumab ou SYNAGIS, randomisée, en double aveugle. Elle évaluait la tolérance et la pharmacocinétique de nirsevimab, notamment chez deux cohortes de nourrissons : une cohorte de nourrissons très grands prématurés avec un âge gestationnel inférieur ou égal à 35 semaines de grossesse et suivis au cours de leur première saison au VRS, et une cohorte de nourrissons ayant soit des maladies pulmonaires chroniques, soit une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative et suivie au cours de deux saisons d'exposition au VRS.

Vous avez à l'écran les données de tolérance sur la saison 1 et les données d'efficacité qui étaient des critères exploratoires sur la saison 1 aussi. A noter que l'indication AMM se limitant à l'exposition des nourrissons au cours de leur première saison, les résultats sur la deuxième saison n'ont pas été présentés sur cette diapositive.

A noter également que la majorité des nourrissons était née avec une prématurité moyenne, pour 42 % d'entre eux, avec un âge gestationnel compris entre 32 et 35 semaines de grossesse, et pour à peu près 20 % d'entre eux, une très grande prématurité, inférieure à 29 semaines de grossesse. La majorité des nourrissons avaient un poids corporel inférieur à 5 kilos pour à 55 % d'entre eux.

Une dernière étude est une étude de phase IIb, pragmatique, contrôlée, versus absence d'intervention, randomisée et en ouvert. L'étude HARMONIE s'est déroulée en Europe, en France, au Royaume-Uni et en Allemagne. A noter que cette étude n'a pas été publiée dans une revue médicale à l'heure actuelle, et qu'elle n'a pas été versée dans le dossier d'enregistrement AMM au niveau Europe et américain.

Vous avez à l'écran les résultats sur le critère principal et secondaire, qui étaient notamment les hospitalisations, les infections très sévères ou encore les hospitalisations liées au VRS dans chaque pays. Les critères exploratoires étaient aussi les hospitalisations toutes causes. Il faut noter aussi que selon le protocole de l'étude HARMONIE, un total de plus de 28 000 nourrissons devaient être inclus, mais en raison d'une faible circulation du VRS, la date de conclusion n'a pas pu être prolongée au-delà de la date de *cut off* d'analyse, qui était le 30 avril 2023. Ainsi, pour la saison épidémique qu'a couverte cette étude, saison 2022-2023, à peu près 8 000 sujets ont été randomisés.

L'analyse intermédiaire a eu lieu le 30 avril 2023 et l'analyse finale de cette étude aura lieu lorsque l'ensemble des sujets ont complété leur suivi à 12 mois, c'est-à-dire pour 2024. La majorité des nourrissons étaient nés à terme, pour 85 % d'entre eux, avec un âge gestationnel supérieur ou égal à 37 semaines de grossesse. 50 % des nourrissons étaient nés en cours de saison épidémique au VRS. 40 % des nourrissons avaient un poids corporel inférieur à 5 kilos. La majorité des nourrissons étaient inclus au Royaume-Uni pour 50 % d'entre eux, en France pour 30 % d'entre eux, et en Allemagne pour 20 % d'entre eux.

Je présente également rapidement les données issues du RCP, notamment sur la présence d'anticorps anti-médicament qui ont été relevées dans l'étude de phase IIb pour 5 % des sujets traités par nirsevimab, et 4 % dans le groupe placebo. Pour l'étude MELODY, ces anticorps anti-médicament ont été détectés chez 6 % des sujets traités par nirsevimab et 1 % dans le groupe placebo. Selon la période de suivi entre le jour 151 et le jour 361, il y a eu un impact de la présence des anticorps anti-médicament, à savoir que la concentration sérique en nirsevimab était plus faible chez les sujets avec les anticorps anti-médicament positifs par rapport à ceux qui n'en avaient pas. Vous avez également les résultats en termes d'anticorps anti-médicament détectés dans l'étude MEDLEY, qui était à hauteur de 6 % chez les sujets traités par nirsevimab au cours de la saison 1.

Je passe sur la notion de résistance antivirale, issue aussi des données RCP. Il a été montré que des variants d'échappement ont été sélectionnés après trois passages en culture cellulaire, et que ces variants recombinant présentaient des substitutions identifiées uniquement sur le domaine liaison du nirsevimab, qui entraîne un risque de réduction de l'affinité de liaison de la cible de l'anticorps, à savoir la protéine F du VRS. Dans l'essai de phase IIb également, a été retrouvé parmi les deux sujets sur 25 du groupe nirsevimab qui étaient atteints d'une infection à VRS des isolats de virus contenant la substitution associée à une résistance au nirsevimab. A noter que le nirsevimab a conservé son activité contre le VRS recombinant, qui portait des substitutions associées à une résistance au SYNAGIS. Il est à noter aussi, selon le RCP, qu'il existe une possibilité que des variants résistants au nirsevimab présentent une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS.

Pour ce dossier, nous avons fait appel aux expertises suivantes : le Professeur Daniel Floret, le Docteur Jean-Sébastien Casalegno. Une expertise méthodologique par le Professeur Sylvie Chevret. Nous avons auditionné la Société pathologies infectieuses de la langue française, la Société nationale professionnelle de pédiatrie, le Groupe pathologies infectieuses de pédiatrie, représenté par le Professeur Emmanuel Grimpel et le Docteur Olivier Romain, le Collège de médecine générale représenté par le Docteur Julie Chastang et la Société française de pédiatrie représentée par Christelle Le Guen et le professeur Romain Basmaci.

Nous avons reçu aussi trois contributions de l'association de patients, à savoir l'Association pour la prévention des risques de la santé et le bien-être des enfants et des futurs parents, l'Association santé respiratoire France, Fondation européenne pour les soins aux nouveau-nés. Je laisse la parole aux experts.

Désolé pour ce temps un peu long.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Vous avez compris que compte tenu du nombre d'intervenants, on tient beaucoup à tous vos avis, bien sûr, mais je demanderai à chacun d'être le plus synthétique possible pour qu'on ait du temps ensuite pour vous questionner et discuter. Comme convenu, si Madame Chastang est là et comme elle est pressée, je veux bien qu'on l'écoute en premier. Ensuite, on reviendra sur les associations de patients. Madame Chastang est partie. Si elle revient, on lui donnera la parole. On va écouter les rapports des contributions des associations, je ne sais pas qui les présente.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. La première, c'est une petite association, non agréée, qui ne reçoit d'ailleurs aucune contribution de la part d'industriels. C'est l'Association pour la prévention des risques de la santé et le bien-être des enfants et des futurs parents, l'APSEF. Elle commence par rappeler la fréquence de la bronchiolite. Elle a fait une étude auprès des aidants qui montrent qu'il y a un impact important, notamment évidemment chez les parents, avec des difficultés de prise en charge de l'anxiété, les conséquences sur l'activité professionnelle. Il y a une désorganisation familiale. Elle souligne aussi, à ce stade, un manque de connaissances et d'informations sur la bronchiolite.

Sur les traitements actuels, ils citent le SYNAGIS, mais il mentionne qu'il est prescrit chez les enfants vulnérables à risque élevé de bronchiolite sévère. Les avantages du nouveau médicament, ce serait de le proposer à l'ensemble des nourrissons sans avoir besoin de faire plusieurs injections. Ils rappellent aussi que 90 % des enfants hospitalisés sont nés à terme et en bonne santé, et que la moitié sont nés en dehors de la saison épidémiologique.

Les attentes sont importantes vis-à-vis de ce traitement préventif, puisqu'il rappelle qu'il permet une réduction des hospitalisations et des passages aux urgences. Ils mettent en avant aussi que l'enquête qu'ils ont réalisée a mis en avant que les parents pouvaient manifester de l'indécision et une réticence quant à l'adoption d'un nouveau moyen de prévention. Une partie d'entre eux serait favorable à cette immunisation, à condition qu'il y ait une communication des autorités de santé sur le sujet. Dans la synthèse, ils précisent également que pour eux ce médicament peut contribuer à réduire les inégalités sociales de santé.

La deuxième association n'est pas vraiment une association de patients *stricto sensu*, puisque l'on y retrouve des aidants et des professionnels. On voit qu'elle est 100 % financée par des industriels du secteur, à 80 % par des entreprises de la pharmacie. Elle revendique près de 5 000 adhérents avec 25 bénévoles. Elle reprend les éléments épidémiologiques. Elle ajoute que la bronchiolite peut avoir un effet à long terme, des complications telles que BPCO et modifications du développement pulmonaire, surtout si elle est très précoce dans la vie. Elle rappelle aussi la situation de saturation des hôpitaux d'Ile-de-France, qui avait entraîné le transfert de 42 jours patients. Elle revient sur l'impact familial, on en a parlé. On passe rapidement sur la prévention.

Sur les inconvénients du palivizumab actuel, elle cite parmi les inconvénients le fait qu'il soit onéreux, plusieurs centaines d'euros par injection. Comme l'autre association, elle revient sur les contraintes des injections répétées, et le fait que ce soit limité aux bébés les plus fragiles. En synthèse, elle est pour l'application effectivement de cette prévention qu'elle qualifie enjeu majeur, mais qui nécessiterait une pédagogie pour une meilleure compréhension du poids et des conséquences possibles d'une infection à VRS sur l'enfant, sa famille, la société.

La troisième association, ce n'est pas une association de patients non plus, c'est une fondation qui n'a pas d'adhérents, mais qui a été faite par des gens engagés, je pense par des parents. Elle reprend des éléments avec quelques chiffres européens, mais je passe vite. L'élément le plus intéressant peut-être dans cette contribution, c'est qu'elle demande assez explicitement l'introduction de la stratégie d'immunisation dans calendrier vaccinal. Elle précise aussi qu'elle connaît un PRO, qui s'appelle le *RESQ Family*, impact sur l'hospitalisation pour le VRS, sur la qualité de vie des familles dans une étude multipays. Je n'ai rien oublié pour la troisième, qui est évidemment favorable à l'extension à l'ensemble des nourrissons dans l'indication.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci Madame Chastang, on sait que vous êtes pressée, on vous passe la parole.

Mme CHASTANG.- Désolée, j'ai eu un problème. Je parle au nom du Collège de la médecine générale dont je suis vice-présidente. On a déjà fait un groupe de travail sur le sujet, et on attend vos avis pour pouvoir avancer.

Au niveau du Collège de la médecine générale, je ne vous cache pas qu'il y a eu un premier temps de frilosité qui est lié au manque de connaissances que nous avons par rapport au SYNAGIS que peuvent avoir les pédiatres. C'est-à-dire que c'est une culture, les anticorps monoclonaux que nous n'avons pas. Si l'on communique, et j'ai déjà travaillé avec la DGS en ce sens, pour améliorer la communication pour tous, il faut bien insister sur l'existence préalable depuis plusieurs années du SYNAGIS qui est utilisé chez les prématurés. Parce que c'est quelque chose que nous n'avons jusqu'ici jamais utilisé, là où les pédiatres ont l'habitude de ce type de traitement.

Au niveau du fond, mais ce n'est pas là que je vais revenir dessus, mais nous avons lu la littérature que vous avez citée et nous sommes absolument convaincus qu'il est important de pouvoir immuniser les enfants, et donc de pouvoir mener des campagnes de vaccination en emmenant avec nous les généralistes.

Dans ce que nous mesurons, ce n'est pas uniquement la diminution des hospitalisations qui bien sûr est un impact, mais aussi tout l'impact familial comme l'a présenté l'intervenant avant moi, de toutes ces hospitalisations, aussi en termes de rupture d'allaitement, de conséquences psychosociales sur les familles des hospitalisations de jeunes nourrissons, de liens d'attachement, etc. C'est vraiment quelque chose que nous vivons au quotidien pendant l'hiver et qui, pour nous, rend d'autant plus important l'accès à ce vaccin pour les nourrissons, dès que possible par rapport aux résultats que vous nous avez présentés.

Bien sûr, il y a la question du coût et surtout la question que ce vaccin, j'ai bien compris qu'il allait être pris en charge à 100 %. Normalement, nous allions l'avoir à disposition, comme on a pu l'avoir pour le Covid dans les cabinets. Ce que nous craignons, je ne vous le cache pas, c'est qu'on fasse une campagne d'information et que nous n'ayons pas les doses. C'est aussi pour cela que nous attendons un peu d'en savoir plus pour savoir ce qui va être fait en pratique. Même si on va commencer à informer, à faire des fiches pratiques, on aimerait travailler là-dessus avec les pédiatres aussi. Je vois que Christelle est là, qu'il y a l'AFPA aussi. Il faut qu'on ait un travail commun, qu'on travaille une fiche commune pour mettre un peu d'intelligence collective, pour informer les patients et qu'ils aient tous la même fiche, qu'ils aillent chez un pédiatre, chez un médecin généraliste, qu'ils aient les mêmes informations.

La question que nous nous sommes posée aussi, par rapport à notre expérience clinique, je ne vous le cache pas, que je suis médecin généraliste dans un centre de santé, dans une zone qui est très défavorisée, dans laquelle les problématiques de la vulnérabilité sociale sur cette pathologie sont extrêmement importantes. On fait revenir les enfants au centre de santé, ou on fait passer des infirmières, des kinés à la maison, simplement pour s'assurer de la compréhension du bon lavage de nez et de pouvoir réévaluer les choses sans forcément faire se déplacer tous les jours les parents. C'est vrai que la vulnérabilité sociale sur la bronchiolite, particulièrement, pour nous, s'il devait y avoir une priorisation dans les patients, il y a bien sûr

les plus jeunes et il y a aussi la question de la vulnérabilité sociale si jamais on manquait de doses. Peut-être bien penser à avoir une campagne auprès des centres de santé, des PMI ou des zones à IDH très défavorisées dans lesquelles les médecins généralistes vont accueillir ces patients.

J'insisterai vraiment sur l'importance pour nous d'avoir rapidement des éléments concrets pour pouvoir informer. Parce qu'en théorie, là, il faudrait que l'on commence à informer les femmes enceintes qui aujourd'hui vont accoucher à l'automne prochain que nous avons dans nos patientèles. Il faut travailler, là aussi, en interprofessionnalité. Je crois qu'il faut vraiment que l'on arrive à mieux travailler entre CNP, entre sociétés savantes, sages-femmes, pédiatres, médecins généralistes, pour ne pas faire cinq outils différents, mais pour en faire des communs. Cela permettrait d'avoir des fiches d'information à destination des professionnels synthétiques, mais aussi à destination des patients.

Si on parle de l'hiver prochain, l'urgence m'inquiète un peu, surtout au vu du calendrier de l'été. Je souhaiterais que la HAS puisse vraiment se prononcer rapidement dès septembre. On sait travailler vite, nous en avons l'habitude, mais nous aimerions avoir un calendrier, des éléments concrets pour pouvoir informer les patients.

Nous sommes favorables, notamment par rapport aux éléments psychosociaux que je vous ai cités, et par rapport à la vulnérabilité sociale qui devrait absolument être prise en compte. Evidemment que la campagne de vaccination en maternité, à partir du moment où le généraliste a pu anticiper les éléments et informer les femmes enceintes, nous sommes très adaptés. On pense qu'il y aurait réellement une plus value à ce que, pendant la grossesse sages-femmes, généralistes, gynécologues, puissent vraiment aborder la question, parce qu'on connaît la période du post-partum d'expérience clinique, et que cette période risque d'être complexe s'il n'y a pas eu d'information au préalable auprès des parents.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. C'est une précision, ce n'est pas un vaccin. C'est un produit qui ne passera pas par la commission technique des vaccinations.

Mme KELLEY, pour la HAS. - Peut-être juste un commentaire sur la rapidité à laquelle on traite le dossier. Le laboratoire a transmis très récemment la demande de remboursement. À la fin du mois dernier. On a vraiment optimisé au maximum côté HAS, l'évaluation de ce dossier et on l'a programmé dans un temps record en CT. Nous sommes vraiment très mobilisés et on est conscient de l'importance...

Mme CHASTANG. - Je me rends bien compte de la rapidité des choses. Je vous fais part de mes besoins aussi, et bravo à tous.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Nous sommes tous concernés de la même façon. Merci. Je passe maintenant la parole à la SFP, c'est-à-dire Christelle Gras Le Guen et Romain Basmaci.

Mme GRAS LE GUEN. - Merci beaucoup, Pierre. Merci à tous pour effectivement la diligence collective dans cette question qui en effet est pressante parce que l'épidémie arrive, et qu'on est tous convaincus, ce qui pourra être fait cette année sera précieux pour nous mettre à l'abri des chaos traversés par l'épidémie précédente.

La Société française de pédiatrie, que je représente avec le Professeur Basmaci, a communiqué dès le mois de février, ainsi qu'un certain nombre de sociétés savantes, sur le positionnement vis-à-vis de ce produit. Les études que vous avez rappelées sont extrêmement prometteuses. On n'a pas de signaux ni d'inquiétudes particulières quant aux effets secondaires.

Ce que je me proposais éventuellement de partager avec vous, ce sont quelques images très rapides pour illustrer ce qui me paraît tout de même très important à partager, c'est le poids de la bronchiolite en France, de manière à ce qu'on puisse avoir les bonnes cibles et s'adresser au bon public. Ces données que je vous montre rapidement, sont celles de Santé Publique France. Il y a une organisation qui récupère les résumés de passage aux urgences. Ces données sont issues des résumés de passage aux urgences dans tout le pays. On a donc une exhaustivité qui est excellente, à plus de 90 %. Je voulais partager avec vous ces quelques chiffres sur l'épidémie que l'on vient de vivre, qui est en la courbe verte ici. A l'évidence, elle était hors du commun par rapport aux années précédentes, mais en intensité uniquement. Pour le reste, le profil des patients était à peu près le même.

Vous allez voir que cette épidémie hors du commun, qui se trouve sur la colonne tout à fait à droite, puisque vous voyez que la comptabilité de Santé Publique France s'est arrêtée un peu plus tôt que pour les autres années, probablement qu'on est arrivé à 100 000 passages pour bronchiolite aux urgences cet hiver. Ce chiffre est plus élevé que les années d'avant. Par contre, ce qui reste, c'est la proportion par rapport à l'activité générale des urgences est entre 10 et 15 %, et surtout la proportion de patients hospitalisés qui, tous les hivers, se situent entre 35 et 36 %. C'était la même chose cette année.

Ce que l'on mesure également, c'est que la plupart de ces hospitalisations se font en hospitalisation générale conventionnelle, mais il y a également une part qui est à peu près la même, entre 5 et 7 % de patients qui se retrouvent directement en soins intensifs après les urgences, même s'il y a aussi un certain nombre de transferts depuis les services de pédiatrie qui font que les services de soins intensifs ont été très sollicités. Ce sont les chiffres que je viens de vous citer.

L'autre point que j'en présentait, mais qui était intéressant, je trouve, à formaliser, c'est le rôle de l'âge dans la répartition des hospitalisations. Vous voyez ici que si la répartition de l'âge est à peu près équivalente pour les passages en bronchiolite, en ce qui concerne les hospitalisations, ce sont surtout les petits qui sont hospitalisés, et en particulier en soins intensifs, avec une surreprésentation des moins de 3 mois. Les 3 et 6 mois sont plus hospitalisés que leurs aînés, et les moins de 3 mois plus en soins intensifs. C'était pour illustrer ce que vous connaissez déjà, mais au moins, on a des chiffres à partager. Bien évidemment, vous avez sans doute ces documents de santé publique France déjà qui sont intéressants.

Vous voyez que sur le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences chez les petits, les moins de 6 mois, on a un pic d'hospitalisation qui est à plus de 2 500 à la semaine 47 et qui représente 70 % des hospitalisations. Une saturation de notre système d'hospitalisation est évidente. Là, vous voyez de la même manière ce profil qui est le même en 2019 que par rapport à 2023. C'est-à-dire qu'au pic de l'épidémie, c'est 70 % des lits qui sont occupés par des bronchiolites, pour plusieurs semaines de l'hiver, et qui fragilisent tout notre système de santé.

Enfin, pour la question spécifique des soins critiques, vous voyez qu'on est là encore au pic de l'épidémie avec 180 lits de soins critiques utilisés par des moins de 6 mois et qui nécessitent des transferts, comme vous l'avez déjà évoqué, parfois éloignés des domiciles puisqu'on sature notre système de soins critiques.

Le poids de la bronchiolite que je voulais partager avec vous, c'est que cette saturation des services d'urgence est une perte de chance pour les enfants, bien évidemment, et on a épuisé nos équipes. Là où je travaille, j'ai eu quatre démissions cet hiver de PH expérimentés qui ont jeté l'éponge en disant plus jamais ça. Une saturation des services d'hospitalisation conventionnelle où bien évidemment, on a d'autres besoins de prise en charge et je cite en particulier la pédopsy. On a les deux épidémies en même temps et la bronchiolite et la pédopsy. Il y a une saturation des soins critiques qu'on a déjà évoqués, qui a été une perte de chance pour des patients en attente de chirurgie ou en attente de certaines prises en charge médicales, qui n'est pas sans poser question.

Le système de soins libéral lui aussi est saturé, on le sait, mais malheureusement, on n'a pas les chiffres, c'est plus compliqué de l'objectiver. Les familles ont été gravement désorganisées avec des arrêts de travail et des inquiétudes qui portaient sur l'état de santé de leurs enfants.

Voilà ce qui me paraissait important de pouvoir partager avec vous à ce stade. Tous ces arguments ont été pris en compte pour la position de la Société française de pédiatrie dès février, qui recommande fortement l'utilisation de ce produit, en particulier chez les plus jeunes. Notre proposition était, pour un premier hiver, d'immuniser avant tout les moins de 6 mois, de manière systématique, et dès le début de la période épidémique avec une distribution des médicaments, qui serait idéalement faite en maternité pour que les enfants sortent immunisés et protégés dès les premiers jours, puisqu'encore une fois, c'est les plus jeunes qui se retrouvent en réanimation. Mais il faut que l'on puisse aussi avoir un système d'accès aux médicaments qui passe par le système libéral, en particulier pour les enfants qui sont nés en juin, juillet, août et qui iront moins de 6 mois au début de l'épidémie.

Les enseignements qu'on a eus du Covid, et que vous avez partagés avec nous, c'est que sur ces nouveaux produits, on va avoir des inquiétudes de jeunes parents qui vont nous dire : « ils sont bien petits. Vous n'avez pas de recul. C'est une injection intramusculaire. C'est agressif. » Il faut qu'on puisse vraiment communiquer pour éviter ces difficultés qu'on a connues au préalable sur le Covid et s'appuyer, comme le disait Julie, sur l'ensemble des professionnels de santé. C'est vraiment une approche multidisciplinaire qui est indispensable pour qu'on puisse tous apporter notre pierre à l'édifice, et informer les familles du rapport bénéfice-risque, du poids de la maladie d'une part, et du bénéfice attendu de ce produit.

La dernière chose que je voulais partager avec vous, c'est que le bénéfice de ce produit va être compliqué à mesurer sur des courbes comme celles que je viens de vous montrer. Il faut qu'on puisse se donner les moyens de mesurer l'impact du produit de manière à pouvoir l'objectiver et éventuellement ajuster sur une prochaine épidémie. Là, on travaille un peu dans l'urgence, on l'a déjà partagé, mais sur une prochaine épidémie, pouvoir ajuster les indications, les classes d'âge en fonction de ce qu'on aura observé déjà à cet hiver. Ce système de mesure me paraît incontournable si on veut avoir une politique de santé qui soit basée sur des choses factuelles et pas sur des impressions ou des intuitions.

Voilà ce que je souhaitais partager avec vous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Christelle. Romain, veux-tu intervenir au nom de la SFP aussi ?

M. BASMACI.- Christelle a tout dit, mais vraiment sur l'efficacité directe sur la bronchiolite, je pense que tout pédiatre peut être convaincu que le poids direct de la bronchiolite ambulatoire et hospitalier est énorme. Le poids indirect a déjà été évoqué par les collègues, que ce soit dans le contexte sociopsychologique, familial, l'environnement, etc., et sur les répercussions sur les autres pathologies, Christelle l'a dit également. Enfin, bien sûr, on reste vigilant et attentif. L'évaluation de la mise en place d'éventuels de ce médicament sera hyper importante pour ajuster et pour mieux connaître ces nouveaux produits. Je ne vais pas être plus long que cela, puisque tout a déjà été dit. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Romain. Pour la SPILF, le GPIF et la SNPP, nous avons Emmanuel Grimprel et Olivier Romain. Je ne sais pas dans quel ordre vous souhaitez parler.

M. Le Pr. GRIMPREL.- On va parler tous les deux en même temps. Avec Olivier Romain, on nous a demandé de représenter le SNPP, les néonatalogistes et les infectiologues pédiatres et adultes. On va un peu faire double emploi avec ce qui a déjà été dit par la Société française de pédiatrie et qu'on partage bien entendu à 100 %. J'espère que j'aurai quelques éléments complémentaires pour ne pas que ce soit trop ébarbatif. D'abord, nos sociétés n'ont pas voulu prendre position d'emblée. La DGS nous a demandé de prendre une position dès le mois de mars, c'est pour cela qu'il y a eu cette publication. Mais comme vous nous faites la demande en effet de demander notre point de vue, notre vision des choses, c'est ce que nous allons essayer de faire avec Olivier Romain pour les néonatalogistes, l'ambulatoire, et moi pour l'hôpital.

D'abord, un rappel sur le VRS, parce qu'en fait, cela justifie complètement les stratégies aujourd'hui, puisque c'est un virus qui circule toute l'année. Toute la population est touchée chaque année. C'est épisodique, c'est saisonnier, tout cela vous le savez, le VRS est le principal.

Ce qui est très intéressant, c'est que c'est une épidémie qui, en dehors de la période de Covid récente, est une épidémie très stéréotypée qui survient toujours à la même période, qui a un pic toujours au mois de décembre, qui se calme fin décembre et qui disparaît pendant les vacances de Noël. C'est assez étonnant.

Ce qui est par contre un peu plus surprenant encore, c'est que finalement, quand vous revenez très loin en arrière, dans les années 90, il y avait un peu de bronchiolite. Ce sont des données uniquement de mon hôpital parce que je n'en ai pas trouvé de plus général sur la France ou sur l'Ile-de-France, mais qui montraient que les épidémies étaient relativement faibles, bien contrôlées et que finalement, elles se sont mises à augmenter dans les années 2000, puis à nouveau dans les années 2010. Enfin, il y a eu ce rebond 2022 très particulier.

Le deuxième point important, c'est qu'il n'y a pas que le VRS, mais il y a aussi le rotavirus et la grippe qui surchargent notre système de santé. D'autre part, le fait qu'en effet, les populations cibles de cette affection à VRS sont bien entendu le nourrisson, mais également le prématuré et les comorbidités qui sont importantes.

Ce que l'on voulait vous dire, peut-être qu'Olivier, tu veux parler du prématuré, ou je le fais et on en discutera après.

M. Le Dr ROMAIN.- Je peux le faire sans diapositive, éventuellement, tant pis. En 2022, il y a eu 723 000 naissances. Les prématurités supérieures à 37 semaines représentent 55 000 naissances. Parmi eux, il y a 15 % de grands prématurés, c'est-à-dire en dessous de 28 semaines, 28 et 32, et 5 % de très grands prématurés en dessous de 28 semaines. Cela fait en tout 5 500 entre 28 et 32 semaines enfants par an et 2 750 enfants par an de moins de 28 semaines. La deuxième année, ceux qui auront une pathologie pulmonaire chronique du prématuré, c'est à peu près 800 par an.

Ce qu'on voulait dire en ville, c'est que c'est très difficile de savoir lesquels vont avoir besoin de pouvoir rester en ville, où vont avoir besoin soit de lunettes d'oxygène soit de pression avec réchauffeurs, humidificateurs, *optiflows*, lunettes à haut débit, etc. L'alimentation est un élément important de surveillance. La moitié de la ration alimentaire n'est pas prise, là, c'est mauvais signe.

Une autre étude avait été présentée par Alexis Rybak à l'ESPI à Lisbonne, sur les nourrissons de moins de deux ans pour le poids réel de la bronchiolite en ville. Les enfants étaient VRS+ ou VRS- avec un test rapide. Il y avait un coup de téléphone aux parents à J15 et à 6 mois, entre février 2021 et septembre 2022. Là, on voit que les moins de 6 mois VRS+, il y en avait 20 % d'hospitalisés. Au total, 10 % VRS+ et 5 %

Quand on a les chiffres, qu'a donnés Christelle, d'hospitalisation de 33 000 enfants, si on voit qu'il y en a 10 % qui ont été hospitalisés, on peut évaluer le poids des consultations en ville à 10 fois plus, à 330 000 enfants.

M. Le Pr. GRIMPREL.- L'autre élément qu'on voulait dire, c'était que la saison 2022 a été exceptionnelle puisque c'était un rebond post-Covid, avec une épidémie qui était plus précoce, plus étalée, beaucoup plus intense. On pense tout de même que c'est un phénomène qui doit rester exceptionnel et qu'on reviendra probablement dans un phénomène cyclique, prévisible et organisable chaque année, comme les années précédentes, avec des taux d'hospitalisation particulièrement élevés, puisqu'on ne sera peut-être pas à 33 000, mais on sera au moins à 20 000-25 000, comme les années précédentes.

C'est le chaos aux urgences. Ça a été mon travail pendant des années et des années, plus de 17 ans aux urgences de Trousseau. Ce que je voulais simplement dire, c'est que les hôpitaux sont obligés de s'organiser pour augmenter leur capacitaire, d'une part en aval, mais également en soins critiques. C'est un exercice qui est honnêtement quasiment impossible chaque année, très difficile du fait des vacances de postes, des lits fermés, des travaux, et surtout avec des effectifs médicaux et soignants qui sont constants. C'est-à-dire qu'ils sont lissés sur l'année et qu'on ne peut pas recruter pour simplement deux à trois mois pendant l'hiver. Ces effectifs médicaux sont épuisés, souvent malades, et de ce fait, le chaos épidémique est extrêmement durement ressenti chaque hiver dans tous les services d'urgence, et dans tous les services d'aval des urgences. En plus, nous avons un système de santé aujourd'hui, vous le savez, qui est à la fois hospitalier et libéral, qui est en crise et qui n'est pas a priori destiné à s'améliorer très rapidement.

Le troisième point que l'on voulait rajouter, c'était qu'il n'y a pas que le VRS lui-même qui soit responsable en direct de pathologies chez l'enfant. Il y a également ces complications et notamment l'association avec le pneumocoque. On sait aujourd'hui que dans les pneumonies communautaires de l'enfant, le VRS est le principal pourvoyeur de surinfection. De ce fait, on peut imaginer qu'une prévention de l'infection en elle-même aura un impact également collatéral là-dessus.

De même, pour les otites, on ne sait bien entendu pas s'il prévient les otites, mais on peut savoir que dans un certain nombre d'études, on sait qu'une infection à VRS, par exemple, peut générer dans plus de 50 % des cas, parfois 60 % des cas, une otite moyenne aiguë ce qui entraîne une consommation d'antibiotiques, tout à fait considérable au niveau national.

Finalement, pour les options, notre raisonnement est le suivant. On a un virus qui est très transmissible, qui a une immunité incomplète et éphémère, qui touche la totalité de la population toute la vie. On ne peut pas imaginer une stratégie globale avec une protection collective. Il n'y a pas de mesures d'hygiène qui soient réellement efficaces, faciles à mettre en place. Il n'y a pas de traitement curatif non plus disponible efficacement. C'est uniquement les stratégies préventives individuelles entre les anticorps monoclonaux et la vaccination de la femme enceinte.

Vous verrez peut-être sur la diapositive, on a essayé, à partir des données de Santé publique France, d'imaginer une sorte de modélisation vraiment au papier crayon et à la louche, en se disant si on imagine que 60 % des passages aux urgences avant 6 mois, sont dû à la bronchiolite en hiver et qui sont dues au VRS, qu'on a éventuellement une couverture cible de 50 % avec un anticorps, si on y arrive cet hiver, une efficacité de 50 % sur la bronchiolite clinique, cela ferait 15 % de cas potentiellement évitables en communautaire, en tout cas aux urgences.

Pour regarder les admissions, là encore les moins de 6 mois, avec une sorte de modélisation de ce type, 75 % des admissions en épidémie sont dues aux bronchiolites de moins de 6 mois, 50 % de couverture cible, 75 % d'efficacité sur l'hospitalisation, ce qui nous paraît raisonnable au regard des études qui ont été publiées. Cela veut dire 28 % de cas potentiellement évitables. Dans le chaos des épidémies hivernales et au pic de l'épidémie, rien que 28 % de cas en moins, cela ferait complètement la différence pour nos fonctionnements hospitaliers.

Cela nous paraît assez raisonnable de se dire que cette intervention, même si elle n'est pas faite à l'américaine ou surtout à l'anglais, c'est-à-dire avec des taux de couverture qui vont être massifs et immédiats. On peut imaginer que cet hiver, cela ne sera pas le cas en France, on pourrait tout de même gagner quelque chose et avoir une bouffée de respiration, et améliorer ensuite la couverture dans les années suivantes.

Notre avis aujourd'hui est de proposer le nirsevimab chez le nourrisson de moins de 12 mois, y compris bien entendu à tous ceux qui sont à risque, et de privilégier cette molécule par rapport aux concurrents, le palivizumab, ou SYNAGIS qui, lui, vous le savez, nécessite, pour être efficace, une injection tous les mois, donc un coût, une tolérance qui n'a rien à voir. Alors que cet anticorps monoclonal, lui, a une demi-vie extrêmement longue. Il nous paraît très intéressant.

Le dernier point pour finir et ne pas durer trop longtemps, nos perspectives aujourd'hui, c'est d'une part qu'on va probablement, on l'espère, revenir à une situation épidémique antérieure, donc cyclique, mais pas comme celle de 2022, que l'on aura beaucoup de mal à évaluer l'impact de cette stratégie cet hiver, la première année, parce qu'on n'est pas du tout prêt et on n'aura probablement pas une couverture très bonne. Du coup, il est indispensable de mettre en place une surveillance par les pédiatres en intégrant le statut d'immunisation des patients. C'est ce qui va être fait par Activ, d'une part aux urgences et aux admissions hospitalières grâce à Vigile, d'autre part en ambulatoire avec Paris, enfin une surveillance virologique avec les CNR.

On est donc capable de proposer une surveillance qui va permettre très rapidement d'évaluer l'impact potentiel de cette molécule sur l'épidémie de bronchiolite dès l'hiver prochain, avec une mobilisation des pédiatres, des infectiologues et bien entendu des médecins généralistes, on l'a entendu tout à l'heure, de façon à essayer au maximum de tenir la couverture la plus élevée possible, si bien entendu que l'on puisse disposer du produit comme cela a été relevé.

Voilà le dernier point que je voulais simplement mentionner comme élément à contribution dans cette réunion, dans cette discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Emmanuel. Olivier, tu veux compléter d'autres éléments ?

M. Le Dr ROMAIN.- Oui, peut-être juste pour les néonatalogues, parce que tout le reste on l'avait vu avec Emmanuel. La Société française de néonatalogie et le GPIP ont donné un avis, le 5 juin, complémentaire à celui de la SFR pour les grands prématurés, pour ceux qui sont nés avant 32 semaines ou qui ont une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale. On proposait d'étendre cette prophylaxie à tous ceux âgés de moins de 12 mois en début d'épidémie. Cela pourrait se comprendre puisque tous ces nouveau-nés très prématurés, qui sont à 5 mois-6 mois, ont une protection relative. Ils sont dans leur couveuse, dans un service de réanimation très protégé. Ils sont à l'hôpital après, dans les services bien séparés, ils n'ont pas été en contact. C'est vraiment leur première saison de VRS, ceux qui ont moins d'un an à ce moment-là.

Deuxièmement il y a l'histoire de la deuxième année et pour le moment, on n'a pas d'AMM européenne pour ces enfants qui sont beaucoup plus lourds des grosses doses de SYNAGIS. Ils ne sont pas très nombreux, 800 000 par an, mais cinq à six fois par saison, puisque c'est une fois par mois. Je ne sais pas comment on peut faire pour qu'ils puissent bénéficier également de nirsevimab.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour ces deux derniers points, Olivier en est un peu coincé par l'AMM, parce que l'AMM n'inclut pas les 1 ou 2 ans. Mais si on disait qu'on traite les moins de 12 mois à partir du début de l'épidémie, cela augmente aussi. On ne peut pas élargir une indication de l'AMM. On peut la restreindre, mais on ne peut pas l'élargir.

M. Le Dr ROMAIN.- Je crois que l'AMM, c'est première saison de VRS, premier contact avec le VRS et eux n'étaient pas en contact puisqu'ils étaient coincés à l'hôpital, ils n'ont pas été en contact, les moins de 29.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est première saison, mais cela pourra régler cet aspect, mais pas les 1 an, 2 ans.

M. Le Dr ROMAIN.- Non, après deux ans, mais au moins pour les moins de 29 semaines, qu'ils puissent en bénéficier. Il faudra arriver sur le plan pratique pour compléter les côtés pratiques de Christelle, que l'injection se fasse à ce moment-là, une semaine avant la sortie de l'hôpital. Parce qu'on sait que le pic sérique est obtenu en une semaine à peu près, pour qu'on puisse s'organiser, que le BEYFORTUS puisse se faire à l'hôpital avant la sortie des enfants, avant qu'ils rejoignent la vie extérieure.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. OK. Nous allons maintenant passer la parole à nos deux experts. Merci à vous deux. Daniel Floret, d'abord, Jean-Sébastien Casanovo, ensuite. Daniel.

M. Le Pr FLORET.- Bonjour. Merci, je ne vais pas reprendre tout ce qui a été dit, mais l'infection à VRS chez le nourrisson, tout le monde sait que cela commence par une rhinopharyngite, que cela peut en rester là, et que dans un certain nombre de cas, cela évolue vers une bronchiolite. Quel est le pourcentage des enfants de moins de deux ans qui ont une bronchiolite ? On a une vieille étude d'Emmanuel qui disait que 30 % des nourrissons de moins de 2 ans faisaient une bronchiolite. C'est un des éléments pour lesquels on aurait besoin d'avoir des données un peu plus précises.

La clinique que je ne vais pas insister habituellement, il y a une gêne respiratoire, de la toux, une distorsion thoracique, la respiration sifflante et des formes graves avec une détresse respiratoire qui entraîne des difficultés alimentaires, avec un risque de déshydratation qui ne fait qu'aggraver les choses.

Les facteurs de risque ont été déjà bien détaillés, mais il ne faut tout de même pas oublier que c'est un des points importants, c'est que la plupart des enfants qui vont être des nourrissons, qui vont être hospitalisés sont des enfants à terme et n'ayant pas de facteur de risque. On estime que l'infection à VRS est la première cause d'hospitalisation des nourrissons de moins d'un an et que la plupart n'ont pas de facteurs de risque. Il est probable qu'environ 3 % des bronchiolites hospitalisées vont aller en réanimation.

La létalité est faible dans les pays développés. Elle est de 0 à 1 % des hospitalisés en France. On a même quelques études françaises qui sont valables à mon sens, et qui montrent que c'est encore moins. Le problème n'est donc pas la létalité.

Comme cela a été dit, la bronchiolite à VRS ne s'arrête pas à l'épisode initial. Il y a souvent des réhospitalisations avec des taux qui peuvent être importants. Il y a un certain nombre d'enfants qui vont présenter des épisodes récurrents de respiration sifflante. Il semble que la survenue d'une bronchiolite à VRS précoce puisse être en cause dans le développement ultérieur d'un asthme. La bronchiolite à VRS, cela a été souligné, a certainement un impact économique important du fait des soins, du fait de l'hospitalisation et également du fait de l'absentéisme parental.

Concernant les stratégies thérapeutiques, actuellement, il n'y a pas de traitement spécifique de la bronchiolite à VRS. En ambulatoire, c'est la désobstruction nasale, c'est la fragmentation

de l'alimentation. Les nourrissons qui sont hospitalisés ont en plus une aide à l'alimentation, une oxygénothérapie. Les formes graves vont passer en réanimation et vont pouvoir bénéficier d'une assistance respiratoire, soit non invasive, soit invasive.

Comme cela a été dit, il n'y a pas de traitement curatif efficace de la bronchiolite à VRS. Tous les médicaments qui ont été essayés ne marchent pas. On a essayé des antiviraux, mais c'est en aérosol, et de toute façon, la ribavirine n'est pas enregistrée en France dans cette indication.

Le seul problème, c'est la prévention. Parmi les mesures possibles, il n'y a pas de vaccin. On sait qu'il y a des vaccins, au moins un vaccin pour la femme enceinte qui est en cours de développement. Puis il y a les mesures barrières, éviter les contacts des nourrissons, port du masque, etc., éviter le contact d'un nouveau-né avec une personne enrhumée. Tout ça, c'est bien beau, mais dire qu'il ne faut pas mettre son enfant en crèche en période de VRS, ce n'est probablement pas simple.

La prévention existante actuellement, c'est le palivizumab, en effet, mais c'est un anticorps monoclonal qui est très proche de celui qui est en étude. C'est un traitement lourd. Il faut une injection intramusculaire mensuelle. Cela a été réservé aux enfants les plus à risque, alors qu'encore une fois, la plupart des hospitalisés sont des enfants qui n'avaient pas de facteurs de risque.

Actuellement il n'y a aucune couverture du besoin médical sur le traitement du VRS. Le besoin médical sur la prévention du VRS est très partiellement couvert par le palivizumab, puisque les mesures barrières ont par ailleurs des limites. Le palivizumab n'est indiqué que pour une très faible proportion de la population à risque, alors que la population à risque, ce sont tous les nourrissons.

Concernant les études cliniques, je ne vais pas les détailler parce qu'elles ont été largement exposées au début. Ce que l'on peut dire, c'est qu'il y a eu initialement trois études qui ont été déposées pour la demande d'AMM, l'étude MELODY, l'étude qui a été appelée la Study 3 et l'étude MEDLEY. Ces trois études, effectivement, couvrent totalement l'AMM, et couvrent la population à risque. Pour MELODY, on a les grands prématurés et les nouveau-nés à terme, pour Study 3, on a les 29 semaines à 35 semaines, et pour MEDLEY, on a la population qui est éligible au palivizumab. On peut dire que ces études recouvrent l'AMM.

En notant tout de même que ces études comportent une sous-représentation des nourrissons avec facteurs de risque et des très grands prématurés.

Concernant le comparateur pour MELODY et Study 3, c'est le placebo, on peut difficilement avoir un meilleur comparateur. Pour ce qui est de MEDLEY, il s'agit de comparer, surtout pour la tolérance palivizumab et BEYFORTUS. Effectivement, c'est logique que le comparateur soit le palivizumab.

Enfin, une autre étude a été déposée très tardivement. On n'a pas eu beaucoup de temps pour la regarder. C'est l'étude HARMONIE qui était une étude de pratique, ouverte, pour laquelle le comparateur, c'est les enfants reçoivent un traitement ou ils ne reçoivent aucun

traitement. Il me semble que le choix des comparateurs de ces études est logique et approprié.

Les critères de jugement principaux ont été différents suivant les études. Concernant l'étude pivot, c'est la réduction du risque d'infection des voies aériennes nécessitant une intervention médicale. C'est également le critère principal de l'étude Study 3. C'est un critère pertinent, mais avec tout de même des limites : pour mesurer l'impact, c'est difficile parce qu'on nous a montré des données concernant l'hôpital, mais très honnêtement, je suis incapable de dire combien il y a de nourrissons qui, chaque année, présentent une bronchiolite à VRS. Difficile de mesurer l'impact en vie réelle. La prévention de l'hospitalisation a été le critère principal de l'étude.

Parmi les critères secondaires, il y a eu la prévention de l'hospitalisation pour MELODY et Study 3, la prévention des formes graves. Je suis très sceptique là-dessus, d'abord parce que la définition n'est pas la même suivant les études, et que d'autre part, on a une définition très large : avoir eu une saturation inférieure à 90 %, avoir eu besoin d'oxygène. Je pense que ce n'est pas un critère pertinent et que le critère d'admission en réanimation, pour moi, aurait été un critère beaucoup plus pertinent.

Dans l'étude HARMONIE, il y a également ce qui paraît important pour la mesure de l'impact en vie réelle, c'est la prévention de l'hospitalisation pour infection des voies aériennes inférieures, toutes causes confondues, en se rappelant tout de même que le VRS rend compte probablement de 90 % des bronchiolites. Mais d'autres virus peuvent donner ce tableau.

A noter que, j'y reviendrai, il y a une multiplicité de sous-études relatives à la finalisation de l'étude MELODY. D'abord, je n'ai pas eu beaucoup de temps parce que l'on a récupéré cela *in extremis*. D'autre part, pour moi, c'est incompréhensible. Je ne comprends pas, alors que l'on dit que les cohortes initiales et secondaires ne devaient pas être *poolées*, alors qu'elles ont effectivement été *poolées* et que la firme a présenté des données des données *poolées*, y compris sur l'efficacité, ce qui normalement n'aurait pas dû être fait.

Pour ce qui concerne les données disponibles concernant l'efficacité, la prévention des infections liées au VRS, on a une efficacité suivant les études qui est de 70 à 75 %, et même 76 %, 77 % pour MELODY complétée qui n'aurait pas dû être faite à mon avis. D'autre part, pour ce qui est de la prévention des hospitalisations, on a 78 % dans la Study 3. Par contre, pour ce qui concerne MELODY, la cohorte primaire, l'efficacité n'est pas statistiquement significative. Cela bien sûr a posé problème et qui explique qu'il y a eu toutes ces manipulations pour essayer de mesurer une efficacité pour la prévention de l'hospitalisation. Il y a eu un *pooling* de la Study 3 et de la MELODY qui fournit une efficacité de 70 %. Puis, il y a la MELODY complétée normalement, qui ne devrait pas exister, mais qui a montré 77 % de prévention.

Quant à l'étude HARMONIE, c'était le critère principal et ce critère est largement rempli puisqu'on a plus de 80 % de la prévention de l'efficacité.

Pour ce qui est des formes sévères, même problème pour MELODY, pas significatif, par contre avec une efficacité entre 75 et 85 %, pour les autres études, notamment pour l'étude HARMONIE.

La prévention des hospitalisations pour infection des voies aériennes inférieures, toutes causes confondues, 58 % pour l'étude HARMONIE, ce qui est tout de même quelque chose d'important.

Je ne m'attarde pas sur la tolérance, qui est un critère secondaire de toutes les études, si ce n'est pour dire que le profil de tolérance est acceptable, qu'il n'y a pas de signal particulier de pharmacovigilance. Les effets indésirables d'intérêt spécial, les réactions cutanées, la thrombocytopénie, à mon avis, cela ne pose pas de gros problèmes.

Ce qui est important, c'est que le profil de tolérance du nirsevimab est similaire à celui du palivizumab, avec peut-être un léger excès de réaction cutanée, alors qu'avec le palivizumab on a un recul important et que ce palivizumab ne pose pas de problèmes spécifiques de pharmacovigilance.

Pour conclure, je suis d'accord avec ce qui a été dit jusqu'à présent, c'est-à-dire que ce médicament est susceptible d'avoir un impact important sur la morbidité. Avec tout de même cette problématique, c'est qu'on a quelques données sur les bronchiolites aux urgences, mais on n'a pas de données réelles sur les bronchiolites traitées en ambulatoire qui probablement représentent la majorité. Je ne sais pas si c'est la majorité mais en tout cas, une proportion importante.

Il va donc être difficile de mesurer l'impact sur la morbidité en population générale. Cet impact sera certainement important, à condition d'avoir une couverture importante. On n'a aucune donnée sur ce que pourrait être l'acceptabilité. Mes collègues pédiatres et médecins généralistes ont insisté sur la nécessité d'une communication, car il va falloir communiquer si l'on veut avoir des couvertures importantes.

Sur la mortalité, l'impact est certainement faible. Il semble, d'après une étude de Tchèque qui est un peu ancienne qu'il y ait une vingtaine de décès par an. L'impact va être faible de ce côté.

Par contre, le médicament est susceptible d'avoir un impact très important sur le fonctionnement hospitalier. J'ai quitté la maison, mais j'ai tout de même le souvenir de 25 ans de gestion d'un service de réanimation pédiatrique, avec chaque année les plans bronchiolites, le recrutement de personnels comme on pouvait, etc., et donc la désorganisation des services de pédiatrie parce qu'il fallait se déverser sur les services de spécialité, etc. Désorganisation des services de pédiatrie, désorganisation de la réanimation dont on n'a pas parlé. Ce n'est pas évalué, mais les services de réanimation pédiatriques sont surchargés en période hivernale. Ils doivent déprogrammer des interventions chirurgicales d'urgence, et il y a des transferts de nourrissons dans les services de réanimation à distance. C'est un gros problème vis-à-vis de la famille.

Pour la qualité de vie, il y a le problème justement de ces transferts. Il y a aussi le problème des enfants qui vont être réhospitalisés, ceux qui vont présenter des récurrences et ceux qui vont développer un asthme éventuel. Cet impact sur la qualité de vie est probablement marginal en dehors d'une période assez restreinte, mais c'est tout de même important.

Pour ce qui est de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique, encore une fois, pas de traitement efficace. Le palivizumab, OK, mais avec ses difficultés d'utilisation et sa restriction d'indication. On peut dire que le produit remplit un besoin médical non couvert.

Il faut tout de même dire qu'on aura probablement dans les mois qui viennent, un vaccin VRS pour la femme enceinte, qui va avoir à peu près la même indication. Clairement, à ce moment-là, il faudra situer la place respective des deux produits.

Concernant la population cible, pour moi, c'est toute une tranche d'âge, celle des enfants nés durant la saison VRS qui devraient être immunisés à la naissance, puis les enfants nés entre les deux saisons VRS, qui devraient être immunisés avant le début de la saison. Ici le plus possible, pas trop loin du début de la saison, puisque ce médicament est censé être efficace que pendant cinq mois. C'est probablement un peu pessimiste, mais pour l'instant on en est là. Cette population cible telle que je viens de la décrire, à mon avis, recouvre bien ce qui est écrit dans l'AMM.

Je n'ai pas de recommandation particulière. Pour ce qui est de la surveillance particulière, c'est pour les réactions cutanées, mais je ne pense pas qu'il y ait lieu de prévoir de restriction d'usage. Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci Daniel. Jean-Sébastien, c'est à toi.

M. CASALEGNO.- Bonjour à tous. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est peut-être pas la peine de reprendre tout ce qui concerne l'infection à VRS elle-même.

M. CASALEGNO.- Pas d'inquiétude, je vais aller direct droit au but. Je vais juste rajouter les éléments qui, je pense, paraissent pertinents, qui n'ont pas été cités. Le *burden*, on l'a dit, le communautaire est massif, il est mal estimé. C'est une principale cause d'antibiothérapie d'otite moyenne aiguë. A l'hôpital, on le sait, c'est l'apocalypse chaque hiver.

Juste, on a calculé sur notre cohorte lyonnaise, un taux d'hospitalisation pour VRS et hospitalisation, c'est 1,45 %. C'est probablement un peu sous-évalué, parce que nous n'avons pas assez de lits, mais cela vous donne l'idée. C'est-à-dire que sur tous les enfants qui naissent sur l'année, il y en a 1,45 % qui sont hospitalisés. La principale cause d'hospitalisation pour des nouveau-nés de moins d'un an.

La mortalité, elle est clairement sous-estimée tout de même, parce qu'elle n'est pas vraiment rapportée. Malheureusement, il y a besoin de faire des études là-dessus. Je vais passer.

Sur la stratégie, on n'a rien pour l'instant. Hors palivizumab, sur les moins de 12 mois, il devrait y avoir un peu d'éducation, un changement des comportements, recommandations aux parents, en pratique, ce n'est pas fait. C'est très hétérogène et c'est professionnel dépendant, malheureusement. On a bien vu que pendant la Covid, et je ne parle pas de fermer les bars, mais de recommander de se laver les mains, peut-être d'éviter les grands centres, cela peut avoir un impact sur la protection de ces enfants, en limitant l'exposition. Peut-être qu'en mettant en place ce traitement, cette recommandation, ce sera l'occasion de parler un peu de ces gestes à nouveau. Parce que ça, au moins, c'est efficace contre tous les virus. Sinon on

n'a rien, c'est sûr. Le seul comparateur, cela a été dit, c'est palivizumab pour ceux qui sont éligibles. Le besoin n'est pas couvert.

Les représentativités des populations étudiées, c'est bien. Une petite réserve, tout de même, sur la vulnérabilité sociale. Cela a été très bien dit au début. C'est un des critères majeurs aussi d'hospitalisation. Cette vulnérabilité sociale, je ne sais pas à quel point, dans la dernière étude PRAGMATIS, cela a été pris en compte. C'est peut-être quelque chose qu'il faut garder en tête. Peut-être qu'on aura encore des gens, du fait de cette vulnérabilité, qu'il va falloir hospitaliser, même si le paramètre clinique n'est pas si inquiétant. A voir.

Le choix du comparateur, c'était pertinent.

L'hospitalisation, toute cause, je suis un peu réservé tout de même parce que je ne comprends pas bien le mécanisme. Cela reste quelque chose de très spécifique du VRS. On peut toujours penser qu'il y a des surinfections, mais je ne vois pas trop le mécanisme de prévention d'une hospitalisation chez les enfants de moins d'un an pour une infection respiratoire qui ne serait pas documentée à VRS. A voir.

Pour la quantité d'effets observée, c'est pertinent.

Le profil de tolérance est bon. Petite réserve sur les ADA. Si un jour, on imagine pouvoir redonner une injection à des enfants, ce n'est pas le cas ici, ou peut-être plus tard, cela ne risque-t-il pas de limiter un peu l'efficacité sur une prévention saisonnière ?

En conclusion, la morbi-mortalité, c'est un enjeu majeur, cela a été dit. L'impact est potentiel. Il y a tout de même d'autres problématiques au niveau des urgences, ce n'est pas moi qui vais vous le dire. Mais si l'année prochaine, on a deux fois moins de personnel, même si on a deux fois moins de bronchiolites, on sera toujours en difficulté.

Deuxièmement, la bronchiolite, on peut le dire après, mais ce n'est pas seulement lié au VRS. Il faut bien séparer bronchiolite et infection à VRS. Dans la bronchiolite, il y a d'autres agents infectieux. C'est ce qui s'est passé l'hiver dernier. On a eu plein d'autres infections, notamment du rhinovirus, du métapneumovirus. Cela va changer dans les années à venir. Si c'est aussi efficace que cela. Donc bronchiolite, il faut voir que quand vous allez donner du nirsevimab, les enfants vont revenir avec des bronchiolites qui ne seront peut-être pas VRS. Ce n'est pas efficace sur toute la bronchiolite, c'est efficace sur les infections respiratoires basales à VRS. C'est différent. Il y aura toujours des bronchiolites aux urgences. Cela peut limiter un peu l'impact.

La qualité de vie, c'est évident, et cela a été cité à court terme. À long terme, c'est potentiel. Nous avons toujours ce lien avec la maladie asthmatique. C'est sûr que s'il y avait un lien entre une infection sévère précoce à VRS, que l'on peut prévenir et éviter une maladie asthmatique, ce serait Banco. Maintenant, le lien, la connexion n'est pas établie. C'est clairement du travail à venir.

Place du médicament, c'est dans la prévention. C'est ce qui a été dit et je rejoins ce que tout le monde a dit. Toutes les infections à VRS confirmées, ayant recours aux soins, qu'elles soient éligibles ou non au palivizumab sur la première année de vie.

La population cible c'est tous les enfants de moins de 6 mois à l'entrée de la VRS et nés pendant la saison. Il faut tout de même garder en tête qu'une saison de VRS, et en comptant à la louche chez cinq mois. Donc si vous faites tous les enfants qui ont moins de 6 mois à l'entrée d'une saison et vous faites pendant la saison, vous faites onze mois. En gros, il n'y a que les enfants qui sont nés en mars qui n'auraient pas le droit au nirsevimab. Basiquement, cela revient à faire toute l'année. C'est pour cela que je vais vous montrer un graphique après, il vaut mieux réfléchir par mois de naissance.

La surveillance, cela a été dit. Il faut vraiment que l'on suive l'arrivée de ce produit, faut documenter les échecs de prophylaxie. Du point de vue virologique, il faut qu'on les documente au niveau virologique parce qu'il peut y avoir des résistances. Ça peut émerger. Ça s'est déjà produit dans d'autres occasions. Ce sera notre job. Ça ne va peut-être pas se passer cette saison. Mais si dans dix ans, il arrive une mutation qui rend inefficace cette prophylaxie, il faut qu'on puisse la détecter le plus tôt possible.

Sur ces résistances primaires, ce graphique est hyper important. C'est une représentation que j'aime bien. Ce que vous voyez là, c'est toujours pareil, c'est à viser d'illustration. C'est la cohorte de naissances des Hospices civils de Lyon. On regarde ceux qui reviennent hospitalisés, au bout de trois mois de vie, c'est 40 % des naissances sur Lyon. Ce que vous voyez là, c'est la prévalence d'hospitalisation, c'est la probabilité d'être hospitalisé avec un VRS. C'est par cohorte annuelle. La cohorte qui est née en 2022, et 2019. Vous voyez sur la gauche, la cohorte annuelle correspond un peu à ce que je vous ai dit : 1,45 %. Pour les prématurés, l'incidence augmente.

Ce que vous voyez, c'est qu'en janvier, février et mars le risque d'être hospitalisé pour un VRS sur les premiers mois de vie, forcément, est plus faible, on l'a dit. L'âge est la variable principale du risque d'hospitalisation. Si l'on doit prévenir quelqu'un, c'est bien entendu ceux qui naissent avant. Le VRS étant une pathologie extrêmement saisonnière, c'est bien entendu ceux qui naissent au mois de novembre qui ont le plus de risques de rencontrer le VRS dans leurs premières semaines, leurs premiers mois de vie. Novembre, cela peut monter jusqu'à 4,5 %, 5 % d'hospitalisation sur les six premiers mois de vie. Tous les enfants qui naissent aux hospices en novembre, donc c'est massif.

Vous voyez qu'en octobre, septembre, avant, c'est assez élevé. Par contre, en mai, juin, juillet, c'est un peu moins. Cela n'enlève rien au bénéfice sur les six premiers mois de vie. Mais il faut savoir qu'effectivement, si on doit choisir, gardez en tête que le risque est maximum pour ceux qui naissent juste avant le pic épidémique.

La saisonnalité a été perturbée, et les éléments laissent penser qu'elle est en train de revenir. Voyez-vous la courbe en orange ? La courbe en orange, c'est la saison 2022. C'est l'année précédente. C'est ceux qui ont été exposés à cette grosse épidémie. Ce que vous voyez, c'est comme l'épidémie a été un peu plus précoce, vous l'avez sentie, c'est ceux des enfants nés au mois de septembre qui ont eu le risque le plus élevé d'être hospitalisés. J'espère que vous le voyez bien. D'habitude, c'est le mois de novembre. Evidemment, quand l'épidémie va se recaler sur le mois de décembre, on verra à nouveau ces graphiques où ce seront les enfants qui naissent en octobre, novembre, septembre, qui auront la probabilité d'être hospitalisés la plus élevée, parce que c'est lié à l'âge.

Il y a toujours des enfants qui sont hospitalisés en janvier et février, la probabilité est beaucoup plus faible. Ce sont des questions de coût-efficacité et ça dépend, vous allez le voir, du prix ou ça, c'est vous qui déciderez, mais gardez ça en tête. S'il faut choisir, il faut bien entendu faire ces enfants qui sont nés juste avant le pic et pendant la saison.

Je vais passer, mais c'est en train de se recentrer. L'épidémie va revenir en décembre, on l'espère.

La bronchiolite, ce n'est pas une infection à VRS, pourquoi ? Parce que le nirsevimab ne prévient pas non plus les infections à VRS. Et il ne prévient pas les bronchiolites. Ça a été montré. Il y a une étude qui a fait des études sérologiques, et ils ont montré que les enfants qui étaient sous nirsevimab avaient développé des anticorps avec 70 % d'anticorps sur la première année de vie contre le virus. Cela protège les hospitalisations, mais cela ne protège pas des infections.

Pourquoi on dit cela ? Parce que les patients, quand ils vont revenir, ils vont revenir sur nirsevimab avec leur enfant qui auront soit une bronchiolite, soit une infection à VRS documentée. Selon comment on leur explique les choses, ils risquent de ne pas comprendre, et cela pourrait laisser penser qu'il y a des échecs. Il va falloir définir l'échec thérapeutique, mais une infection à VRS simple, non compliquée, sous BEYFORTUS, ne pourra pas être considérée comme un échec. Et une bronchiolite à rhinovirus sous BEYFORTUS, ce ne sera pas un échec. Il faut vraiment le prendre en compte.

Le *burden* aux urgences c'est multifactoriel. Il y a d'autres problèmes qui sont liés à cela, il y a d'autres virus. Je ne pense pas que ce soit la boulette magique, j'espère, parce que je travaille beaucoup avec les pédiatres, et je sais très bien ce que c'est. Mais il faudra garder une réserve là-dessus. C'est contre les infections respiratoires basses et ce n'est pas contre la saturation des urgences qui est liée aussi à d'autres phénomènes.

Il faut suivre à N+1. Il faut que l'on suive la prochaine saison, qui ne nous dit pas que ces enfants vont revenir et être hospitalisés une fois qu'ils ne seront plus sous l'effet du BEYFORTUS. C'est possible. C'est possible qu'on identifie une sous-population qui ait d'ailleurs des facteurs de risque d'être hospitalisés sous VRS, quel que soit l'âge. C'est à voir.

Moins de 6 mois, vous l'avez compris, et pendant l'épidémie, en gros, si on arrondit, on fait quasiment tout le monde, sauf ceux nés au mois de mars.

L'évaluation l'année prochaine est nécessaire, mais gardez en tête qu'elle sera compliquée, parce qu'on est toujours dans les perturbations post-Covid. Une façon de le dire, c'est que les maladies ont une mémoire, et qu'effectivement, si on a une énorme saison cette année, je l'espère, mais c'est possible qu'il y ait moins de personnes susceptibles cette année et que cela perturbe, ou ce n'est peut-être pas encore le cas, mais, on n'est pas stabilisé. Il y a beaucoup de facteurs qui vont intervenir sur le poids que l'on va ressentir aux urgences, sur le *burden*, sur l'incidence des hospitalisations, et ce n'est pas contrôlé. Il ne faudra pas prendre de conclusions trop hâtives sur l'effet qu'aura cette stratégie, cette première saison. Il faut faire l'étude, mais il faudra avoir une très grande réserve. Tout risque d'être dit : en disant que cela ne marche pas ou que c'est super. Malheureusement, il va falloir prendre le temps d'analyser cette saison.

C'est tout pour moi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à toi. Nos experts internes, Séverine Ansart et Elisabeth Aslangul.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je ne suis pas du tout experte ni en VRS, ni en pédiatrie, ni en charge aux urgences pédiatriques, etc. On avait dit au chef de projet que l'on n'était pas tout à fait compétents pour prendre part à ce débat de spécialistes. La seule chose que je voudrais que l'on me reprecise, c'est que j'avais cru avoir la notion que sur les hospitalisations, le nombre d'hospitalisations, il n'y avait pas de différence importante. Est-ce que je me trompe ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Daniel, peut-être que tu peux répondre sur ce point.

M. Le Pr FLORET.- Je ne comprends pas la question.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- La réduction du risque d'hospitalisation tout court, c'est quoi les chiffres bruts de la bronchiolite ?

M. Le Pr FLORET.- C'est de l'ordre de 75 à 80 %. Dans l'étude HARMONIE, c'est plus de 80 %.

M. Le Dr ROMAIN.- Ce sont les hospitalisations toute cause.

M. Le Pr FLORET.- Non, c'est hospitalisation pour infection des voies aériennes inférieures à VRS.

Un intervenant. Documenté.

M. Le Pr FLORET.- Documenté. Oui.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que j'ai lu sur la diapositive.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Moi non plus, c'est pour cela que je ne comprends pas.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je peux faire mon intervention ?

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Sylvie, vas-y, parce qu'elle a relu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non termine d'abord, Daniel. Tu voulais compléter. Après, je passe la parole à Sylvie.

M. Le Pr FLORET.- Dans l'étude HARMONIE, il y a eu deux choses. Il y a eu d'une part, en critère principal la prévention de l'hospitalisation pour infection à VRS des voies aériennes inférieures et il y a eu en critère secondaire, la prévention des infections pour infections des voies aériennes inférieures toutes causes confondues, avec là une efficacité de l'ordre de 50 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Sylvie, on te passe la parole.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais essayer d'aller vite parce que je pense que tout le monde a bien compris les problèmes de ces études. Je voulais tout de même les féliciter parce qu'en pédiatrie et surtout chez les tout petits enfants, avoir conduit trois études multicentriques internationales, avec 1 500 inclus à chaque fois, on ne voit pas cela tous les jours. Je voulais tout de même le noter.

Il y a un truc que je n'ai pas bien compris et dont vous n'avez pas tellement parlé, mais cela rejoint peut-être une préoccupation d'Elisabeth. Vous avez quantifié l'effet du traitement en termes de réduction relative du risque. Effectivement, sur les infections basses respiratoires à VRS, selon les études, on a des pourcentages relatifs de réduction qui varient entre 70 et 75 %, et sur les hospitalisations de 62 %, dans l'étude MELODY, je vous rappelle que ce n'était pas significatif, à plus de 80 %, mais dans cette étude, cette fois-ci purement observationnelle.

J'attire votre attention sur ces réductions relatives du risque, si on regarde les risques absolus, les incidences d'infection basse dans toutes ces études. J'ai été surprise par le fait que contrairement à ce que je comprenais de ces études qui étaient que la prématurité, c'était un des facteurs de risque principal de ces infections, j'ai été étonnée de voir que ce n'est pas ordonné en fonction de l'âge gestationnel. Les trois essais randomisés ont inclus des enfants qui n'avaient pas le même âge gestationnel. Vous n'avez pas tellement insisté là-dessus, mais on a des enfants qui ont dans mes MEDLEY moins de 29 semaines. Après, on a 29-34 sur l'étude que vous appelez 3. Puis dans MELODY, ils ont au moins 35 semaines d'âge gestationnel.

Quand on regarde les incidences d'hospitalisation, même dans le bras traité, ça varie. Si je les ordonne par âge gestationnel croissant, c'est 0,2 % ; 0,8 et 0,6. Vous voyez que les plus à risque, d'après vous, ont été très peu hospitalisés. C'est pareil pour les infections. 0,6 %, 2,6 % ; 1,2 %. C'est pareil dans les bras placebo pour les deux études.

Une de mes questions, c'est quoi les facteurs de risque ? J'ai entendu des choses un peu contradictoires. Il me semble que l'on vient d'entendre qu'il n'y a pas de facteurs de risques. Quelle est la population cible ? Dans ces essais, ils ont inclus des enfants essentiellement dits en bonne santé de main, avez-vous l'intention de donner ce médicament à tous les nouveau-nés, en sachant que les études n'ont pas inclus de nouveau-nés. Ils ont inclus des enfants qui avaient entre moins de trois mois, certes, mais jusqu'à plus de 6 mois. Bien sûr, j'ai bien compris que cela dépend de l'âge de l'enfant, son mois de naissance, etc., mais je voulais tout de même que vous reveniez là-dessus. C'était ma principale question, la première : quelle est la population vraiment ciblée par cette molécule ? Un risque de 0,6 %, ou de 1 % d'infections, cela correspond-il à une réalité ? Dans les calculs d'effectifs, ils prévoient 8 % dans le bras contrôle et dans l'une des études, c'est plutôt 5, voire 1 % dans MEDLEY.

La deuxième chose, c'est l'hospitalisation. Ce qui m'a frappée, c'est que ce sont des études multicentriques et internationales, avec plus de 20 pays impliqués à chaque fois, une stratification de la randomisation qui n'est que sur l'aspect nord-sud. Pourtant, les critères d'hospitalisation, j'imagine, c'est ma deuxième question aux experts, sont-ils vraiment standardisés d'un pays à l'autre ? Cela ne peut-il pas expliquer aussi pourquoi on a de telles différences entre ces études, indépendamment de l'âge gestationnel de l'enfant ?

J'ai essayé de faire le plus vite possible pour que les gens puissent aller manger.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Sylvie. Qui répond à ces questions ?

Mme GRAS LE GUEN.- Je veux bien dire un mot, si vous voulez, Pierre. La remarque que je proposais, c'est de dire que depuis longtemps déjà, les très faibles poids et les enfants prématurés ont été identifiés comme des populations à risque. A ce titre, des mesures sont mises en œuvre par les parents sur des organisations de soins qui sont bien expliquées au moment de la sortie des services, et qui font qu'aujourd'hui, les enfants qui étaient initialement les plus vulnérables à des formes graves, sont gardés dans un cocon, je dirais.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que je me suis dit pour les tout petits prématurés, parce que je me suis dit qu'en définitive, ils doivent rester chez eux. Ils doivent être super surveillés. Mais est-ce pareil dans tous les pays ? Parce que là, avez-vous une vision française ou une vision vraiment internationale ?

Mme GRAS LE GUEN.- C'est quelque chose qui est qui est partagé. Votre remarque est particulièrement intéressante parce que c'est aussi quelque chose qu'il faudra mettre en œuvre en parallèle, et c'est ce qui a déjà été évoqué par d'autres collègues. Les anticorps, c'est une chose, mais cela ne résume pas toutes les mesures susceptibles de limiter le fardeau de cette maladie. Dedans, il y a aussi de pouvoir garder à la maison le plus longtemps possible les tout-petits, de pouvoir éviter les expositions à des grandes collectivités, et par exemple en période épidémique, décider que l'on interrompt les visites des non-proches en maternité. Il y a d'autres mesures comme ça qui seront probablement transposables et qui seront intéressantes à mettre en avant à l'occasion de l'utilisation de ce produit.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je me demandais s'il n'y avait pas aussi des informations sur la fratrie à récupérer. Parce que on a tous eu des enfants. On sait qu'il suffit qu'un aîné arrive en revenant de l'école, ce n'est pas la même chose que si l'on est deux parents avec un petit enfant tout seul, non ?

Mme GRAS LE GUEN.- Pour le coup, on a moins de marge de manœuvre puisqu'on ne peut pas éjecter les aînés. Mais, pour un premier, on doit pouvoir donner au moins des recommandations de bonnes pratiques au moment où on quitte la maternité, cela me paraît important. C'est ce qui est fait pour tous les prématurés qui quittent les services. Cela explique peut-être que cela ressorte moins le poids de la maladie chez eux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'est si les familles avec fratrie ne sont pas plus à risque que les autres.

M. Le Pr. GRIMPREL.- Si, c'est connu. Le risque de contracter une bronchiolite chez un petit nourrisson de moins de trois mois est beaucoup plus important selon la taille de la fratrie. Mais il y a aussi le comportement parental qui a changé depuis 40 ans, et qui fait qu'également, ils sont exposés pas uniquement par le grand frère ou la grande sœur, mais également tout simplement par la famille, le reste.

Mme GRAS LE GUEN.- Mais malheureusement, on a moins d'impact possible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, on va passer aux questions et c'est moi qui ai levé la main le premier. J'ai une question pour Jean-Sébastien, surtout parce que finalement, une des

interrogations que l'on a, c'est le traitement des enfants non à risque. Ils sont nombreux, on l'a bien compris, mais sur le plan viral, sur le plan de l'évolution des résistances, a-t-on d'autres expériences d'immunisation de toute une tranche d'âge de population ?

Dans ces cas, j'ai bien vu que tu prévoyais un suivi pour évaluer justement ces résistances, mais un suivi d'une attitude mise en place est-il aussi prudent qu'une attitude plus attentiste qui consisterait à ne pas traiter d'emblée toute cette population d'enfants non à risque et à voir ce que donne l'évolution des résistances virales dans la population à risque ? Je ne sais pas si tu as bien compris.

M. CASALEGNO. - Oui, j'ai compris, l'inquiétude par rapport au fait de traiter une grande partie de la population et l'émergence de résistances. Donner aussi massivement des anticorps monoclonaux dans une tranche de la population, non. Cela n'a pas été fait, on ne donne pas des anticorps monoclonaux comme ça, en systématique, sur toute une tranche d'âge.

Est-ce que ce sera une pression de sélection ? Ce n'est pas certain, parce que ces enfants, ce n'est pas eux qui transmettent le VRS. Clairement, ce sont les enfants scolarisés, on est d'accord, qui transmettent le virus. Eux, ce sont juste des témoins de la circulation du VRS qui sont contaminés par leurs grands frères et sœurs, comme cela a été dit. Donc ce n'est pas à cause de ces enfants de moins de 6 mois que le virus circule. Il circule très largement, il n'a pas besoin d'eux. Cela ne posera pas forcément une grosse pression de sélection au virus. De toute façon, c'est trop tard, les anticorps monoclonaux sont mis sur le marché pour cela, maintenant, il faut faire la surveillance. C'est difficile à dire, ce sont plutôt des phénomènes aléatoires, qu'il puisse y avoir des résistances secondaires chez des enfants.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je te coupe, mais la mise sur le marché n'est pas faite.

M. CASALEGNO. - On est d'accord, je reformule. Le produit a été développé pour être donné non pas individuellement, mais à une grande partie de la population. A partir du moment où cet anticorps a été conçu, il a bien été conçu comme une prophylaxie systémique, on est d'accord, pour une grande partie. C'est ce que je veux dire. Je ne dis pas ça pour la France, mais je dis pour l'ensemble des pays. Va se poser avant la question de la résistance.

Pour l'instant, il y a peu d'éléments qui laissent suggérer que ce soit possible. Évidemment, ils ont ciblé une partie extrêmement conservée de la protéine F, qui est indispensable au virus. La plupart des mutations sont observées. Après, ils ont mis en culture des virus avec des anticorps monoclonaux. Ils ont sélectionné ces résistances. C'est une infection qui est très aiguë tout de même. On n'est pas comme chez un patient VIH qui aurait des antiviraux. Vous voyez ce que je veux dire ? On est sur une infection qui est extrêmement courte, donc on peut espérer que ces résistances n'émergent pas. Maintenant cela reste une possibilité, la surveillance sera nécessaire.

Attendre, je ne sais pas ce que cela ferait de plus. Je n'ai pas dit que cette saison, la mutation va se produire, mais elle pourra toujours se produire dans dix ans. Il faut donc une surveillance et il nous faut sûrement d'autres médicaments, par contre. Peut-être si on peut avoir aussi des anticorps, comme on dit, pour ne pas mettre tous ses œufs dans le même panier. Si après on a d'autres profils prophylaxies et ça marche très bien, et qu'un jour, dans dix ans, émerge

une résistance, il serait bien d'avoir d'autres produits qui nous permettent d'avoir la même efficacité, qu'on ne se retrouve pas démunis.

Là, il n'y a aucun élément scientifique qui puisse nous dire qu'à ce jour, c'est dangereux de donner massivement des anticorps monoclonaux, dans le sens où cela induirait une résistance. Je n'ai pas d'éléments là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est clair.

M. Le Pr. GRIMPREL.- Sauf erreur, il y a eu tout de même un autre monoclonal qui n'a pas été jusqu'au bout du développement, qui était le suptavumab, qui lui exposait peut-être à de la survenue de variants qui étaient résistants.

M. CASALEGNO.- Tout à fait, ça s'est produit. C'est théoriquement possible, mais comme la grippe, par exemple, avait une résistance à oseltamivir, sans qu'il y ait de pression de sélection non plus. Ce que je veux dire, c'est que le suptavumab ne s'est pas produit par une pression de sélection. Le suptavumab, ils étaient en phase III, pas de chance, tous les sous-types B sont devenus résistants parce que porteurs d'un polymorphisme. C'est une résistance primaire qui est liée à l'émergence d'un variant. Ce n'était absolument pas lié à une pression de sélection. Ce phénomène, indépendamment de l'utilisation ou pas du nirsevimab, peut se produire.

La question c'est : l'utilise-t-on massivement et ça va induire une résistance et l'émergence d'une souche ? A priori, il n'y a pas d'éléments qui le laissent penser.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Serge Kouzan.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT. J'avais une question qui a été partiellement répondue sur les résistances. Je voudrais savoir à votre avis quel est l'impact sur une éventuelle récurrence une fois que le taux d'anticorps aura disparu ? Imaginez-vous qu'il y ait un impact sur les réservoirs de virus et l'histoire naturelle de ce virus ?

M. Le Pr. GRIMPREL. L'idée tout de même, c'est que c'est la primo-infection qui est la plus sévère, que tous les sujets qui ont une primo-infection feront des réinfections itératives pendant toute leur vie, et qu'elles seront de moins en moins sévères avec l'âge et avec probablement une dose d'immunité résiduelle qui les protège en partie. Finalement, ce n'est pas ce qui nous inquiète, c'est vraiment la première infection du tout-petit ou du vulnérable qui doit être contrôlée. Logiquement, l'idée, c'est que ces patients, qu'on aurait protégés d'une primo-infection, puissent faire naturellement des réinfections secondaires comme tout le monde. A ce moment-là, sur un mode beaucoup moins bruyant et surchargeant moins bien entendu, le système hospitalier ou l'ambulatoire.

M. CASALEGNO. Il s'agit de retarder l'âge de la primo-infection, si on peut dire. C'est comme pour des gestes barrières. Et pour répondre, non, on n'a pas d'éléments qui laissent penser que si l'on est à distance, on pense aux antibiotiques. C'est-à-dire que l'on a un antibiotique qui devient en dosage sous-optimal. La bactérie est toujours présente. On sélectionne les résistances, mais il n'y a pas d'éléments qui laissent penser que cela puisse se produire au bout d'un an. De toute façon, cela n'empêche pas l'infection à VRS.

M. BASMACI.- C'est surtout reporter la bronchiolite plus que l'infection haute à VRS. Le VRS continuera à circuler.

M. CASALEGNO.- Il circulera toujours, même si on vaccinait efficacement tous les enfants de moins de 6 mois. Il sera toujours là.

M. BASMACI.- Le VRS circulera aussi, mais cela protégera déjà de la bronchiolite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Albert Trinh Duc.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci. Je voudrais revenir à la présentation de Monsieur Floret, où il nous dit que le SYNAGIS est utilisable pour une sous-population de celle de BEYFORTUS. Or les critères d'inclusion dans les différents essais, c'était avec un âge gestationnel inférieur à 35 semaines. Ce n'est donc pas pour tous les enfants, mais je ne vois pas la différence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pas dans MEDLEY, Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pas dans MEDLEY, mais j'y reviendrai parce que justement, MEDLEY se compare par rapport au SYNAGIS sur les critères secondaires. Or sur les critères secondaires, on ne voit pas de différence en termes d'hospitalisation sur l'efficacité, même si ce n'était pas ce qu'ils voulaient faire au sein de MEDLEY. Globalement, je ne vois pas la différence de population cible entre les deux produits, et je voudrais savoir pourquoi vous attendez-vous avec autant d'intérêts le BEYFORTUS, alors que vous avez le SYNAGIS ? N'a-t-il pas trouvé sa place ? J'ai compris qu'il fallait faire cinq injections, alors que pour l'autre, il n'en faut qu'une. Mais tout de même, cela protège bien. Vous avez parlé de la charge en soins nécessaires, pourquoi il n'a pas trouvé sa place ?

M. Le Pr FLORET.- D'abord, SYNAGIS s'adresse à des populations à risque. Or 90 % des bronchiolites surviennent chez les enfants n'ayant pas de facteurs de risque. Parmi notamment les enfants hospitalisés, les nourrissons de moins d'un an hospitalisés, la très grande majorité concerne des enfants nés à terme et n'ayant pas de facteurs de risque. Encore une fois, le palivizumab couvre une proportion très faible de la population à risque d'infection à VRS. Ils ciblent ceux qui ont été identifiés comme les plus à risque, c'est-à-dire les prématurés. Il me semblait même qu'en France, on avait mis les moins de 35 semaines, mais qui en plus, avec une oxygénodépendance dans les premiers mois de la vie du fait d'une maladie respiratoire du prématuré et les cardiopathies congénitales. Mais le SYNAGIS ne couvre pas 90 % des enfants qui sont à risque de bronchiolite et qui sont à risque d'être hospitalisés pour bronchiolite et qui ne rentrent pas dans ces critères.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Mais Monsieur Floret, les enfants de MELODY et HARMONIE avaient bien tous moins de 35 semaines, c'étaient donc des enfants à risque.

M. Le Pr FLORET.- Pas du tout, parmi les enfants d'HARMONIE, il y a des nouveau-nés, il y a des nourrissons jusqu'à 6 mois et même plus, jusqu'à un an. Ce n'est pas du tout la même population.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Jean-Sébastien Casalegno. Vous avez pointé du doigt le fait que l'infection à VRS n'était pas synonyme avec une bronchiolite en raison de tous les autres virus. Comment allons-nous assurer cette surveillance s'il n'y a pas, au niveau des urgences pédiatriques notamment, ou des laboratoires, des moyens de dépister par PCR l'ensemble des virus ? Parce il va falloir tout de même qu'il y ait une identification de ces virus responsables. Voyez-vous cela près sur le territoire national ?

M. CASALEGNO.- Oui, je pense que cela va être fait dans le cadre de l'observation des bronchiolites. Maintenant, depuis la Covid, on est équipé. On a beaucoup de tests qui font grippe, SARS-CoV et VRS. Bien sûr, l'idée sera de documenter des enfants sous BEYFORTUS, pour les urgences, pour vérifier qu'effectivement ce soit vraiment des échecs, et pas une fausse attribution liée à un autre virus. Surtout qu'il y a des co-infections dans les bronchiolites, donc on pourrait tout à fait avoir une infection à VRS et avoir un rhinovirus avec, par exemple, qui serait lui, responsable de la bronchiolite. Cela ne va pas être si simple cette définition d'échec, il faudra bien documenter, tout à fait.

Mme GRAS LE GUEN.- L'hiver prochain, on teste toutes les bronchiolites aux urgences ?

M. CASALEGNO.- Je ne pense pas, non, parce que je n'ai pas envie de recevoir tous les patients à bronchiolite aux urgences. A moins que ce soit tellement efficace que vous n'en ayez plus, mais vous n'allez plus en avoir. Par contre, les patients sous BEYFORTUS, je veux bien le prélèvement, c'est sûr. Il faut les tester avant de dire que c'est un échec parce que les parents ne sont pas contents, il faudra dire attention, c'est probablement un autre virus.

Mme GRAS LE GUEN.- Oui, ce serait important.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- La deuxième question qui s'adresse à toi, mais aussi à Daniel Floret, c'est par rapport à ce que l'on appelle l'immunité de groupe. En effet, plus il y aura de couverture, non pas vaccinale, mais la couverture d'immunothérapie passive sera importante, moins il y aura de circulation du virus. Ce qui serait important, c'est de savoir si les autres virus n'auraient pas trouvé la place. Souvenez-vous, de 2020-2022, avec la Covid qui a en 2020-2021 effacé complètement les virus. Ensuite, il y a un effet rebond attribué à ce qu'on appelle une dette immunitaire. Le même phénomène risque-t-il d'arriver avec BEYFORTUS qui aurait annulé la circulation du VRS, mais favorisé la circulation des autres virus ?

M. CASALEGNO.- Il n'y aura pas d'immunité de groupe avec cela, c'est ce que je disais. Les moins d'un an, ce n'est qu'une partie infime de notre population. Ce n'est pas eux qui assurent la circulation du VRS. Donc cela n'aura pas d'impact là-dessus.

Après, sur d'autres virus, ce qui est sûr, c'est que les bronchiolites vont venir et peut-être qu'on va changer notre épidémiologie de la bronchiolite, c'est sûr. Mais en termes de dynamique, non. L'effet du Covid était lié aussi aux gestes barrières, au *lockdown*, etc. Tout est possible, mais a priori, non. Après, lorsqu'on aura les vaccins chez les personnes âgées, qu'on aura des vaccins chez les soignants, le BEYFORTUS et qu'on aura des gestes barrières, peut-être qu'on finira par perturber la dynamique du VRS. Mais cette intervention seule, a priori, non.

M. Le Pr. GRIMPREL.- L'idée, c'est de vraiment laisser le VRS circuler normalement dans la population d'enfants et d'adultes. C'est vraiment l'idée.

M. CASALEGNO.- On ne l'empêchera pas, de toute façon, il ne faut pas s'inquiéter de ce côté. Il continuera à circuler. Ce n'est pas un virus pour lequel on a une immunité définitive.

M. Le Pr. GRIMPREL.- Les stratégies vaccinales pourront éventuellement être déployées avec des vaccins qui arrivent aujourd'hui à maturité, là, la question sera réellement posée.

M. CASALEGNO.- Vous ne voulez pas d'épidémie de VRS en plein été, c'est normal. On va garder notre saisonnalité hivernale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Olivier Romain.

M. Le Dr ROMAIN.- Bonjour. Je voulais juste dire trois éléments. Pour le SYNAGIS, c'est un produit qui ne protège qu'à 50 % alors que l'autre, c'est plutôt 75%-80 %. Il est beaucoup moins efficace, et il faut cinq injections très onéreuses. C'est entre 400 et 600 euros, le flacon 15 milligrammes/kilo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas parler du prix des médicaments.

M. Le Dr ROMAIN.- Alors on ne parle pas du prix. Par contre, il y a cinq injections qui sont douloureuses et qu'il faut faire tous les ans, et cela marche beaucoup moins bien. C'est clair qu'il n'y a pas photo entre les deux. On voudrait vraiment que le SYNAGIS...

Mme GRAS LE GUEN.- Ca fait très mal ça fait vraiment très mal.

M. Le Dr ROMAIN.- Ca fait très mal.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La comparaison que tu donnes, je l'entends bien, mais c'est une comparaison indirecte. C'est toujours un peu surprenant, et c'est plutôt gênant.

M. Le Dr ROMAIN.- L'efficacité n'est que de 50 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, j'entends.

M. Le Dr ROMAIN.- Deuxième point, juste pour la surveillance. Jean-Christophe Mercier l'a évoquée, on avait prévu de vous montrer avec Emmanuel les trois étages de la surveillance, c'est-à-dire une surveillance en ville organisée avec l'équipe de pédiatres de Paris. On a des triples tests antigéniques Covid, VRS, Grippe A, Grippe B, et on va pouvoir dépister ceux des enfants qui ont été vus en ville par des pédiatres de ville, VRS ou pas VRS en fonction de l'épidémie, ou pas de VRS, ceux qui auront été hospitalisés, et parmi ceux-là, ceux qui auront bénéficié du BEYFORTUS ou pas du BEYFORTUS.

Il y a un deuxième étage de cette surveillance hospitalière qui va être mise en place, et un troisième étage virologique. Je crois que le CNR de Lyon est celui de Pasteur. Avec notre étude Vigile, où on a également les triples tests Covid, grippe, et Grippe A grippe B ou VRS au cabinet. De 0 à 15 ans, nous avons inclus 8 000 enfants cette année, ceux qui seront positifs, quel que soit l'âge, l'idée, c'est que même à 3 ans, à 5 ans, à 10 ans, c'est de pouvoir envoyer ce

prélèvement et l'envoyer au CNR, soit Pasteur, soit Lyon, et de pouvoir surveiller les virus, pas simplement dans la population sous BEYFORTUS. Et ces triples tests qui nous servent en pratique pour la prévention. Si un enfant de cinq ans vient pour une otite ou un syndrome grippal et en fait, c'est un VRS, on va lui dire d'éviter d'aller voir les nouveau-nés de son entourage, ou des amis, ou à Noël. Indépendamment il s'agit aussi d'éviter les arrière-grands-parents en EHPAD, ce n'est pas notre population, mais également ce sont des fragiles.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Etienne Lenglinet, tu voulais intervenir ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais juste une petite question courte pour les différentes parties prenantes, parce qu'on a beaucoup parlé de l'influence qu'il faut avoir la mise à disposition de ce produit pour l'ensemble des nouveau-nés, y compris nés à terme, sans facteur de risque. Tout de même, dans l'étude MELODY qui inclut en majorité cette population, quand on regarde un peu dans les détails, c'est exploratoire, mais il y a tout de même des, par exemple des durées d'hospitalisation qui sont un peu plus longues, le nombre de visites aux urgences ou de passage en urgence chez le médecin ne pas l'air d'être diminué. Je trouve que la démonstration qu'il va y avoir une influence importante sur la saturation notamment des urgences des hôpitaux n'est tout de même pas très robuste avec les données qu'on a des études qui sont présentées par l'industriel.

Je voulais avoir leur avis, parce que je trouve que c'est assez optimiste. L'interprétation qui est faite de ce critère de jugement, notamment l'hospitalisation toute cause, sans qu'il y ait de réduction des formes graves, sans qu'on prenne en compte les réhospitalisations, sans qu'on prenne en compte les durées d'hospitalisation etc. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Qui veut répondre ? Ce n'est pas simple.

M. Le Pr FLORET.- C'est vrai que nous aurions aimé avoir plus de données sur les formes graves. Parce que les formes graves, dans leurs études, on ne sait pas bien ce que c'est, sur la durée d'hospitalisation. Il y a des données qui montrent que la durée d'hospitalisation est tout de même plus courte.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais l'impression que c'était l'inverse.

M. Le Pr FLORET.- non. Cela dépend des études.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Dans MELODY, elles ont l'air plus longues. Après, c'est exploratoire. C'est peut-être lié au hasard.

M. Le Pr FLORET.- Oui, mais il y a d'autres données, qui montrent tout de même que les enfants hospitalisés qui ont été traités ont des durées de séjour plus courtes, ont moins besoin d'être transférés en réanimation. Mais ce sont des données exploratoires et l'on aurait aimé avoir des données plus précises. Je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Sébastien, tu veux intervenir ?

M. CASALEGNO.- Oui, c'est ce que je disais juste avant. Pour moi, le bénéfice est potentiel. Il a le potentiel de réduire la charge, mais ce n'est pas démontré. De toute façon, ce qu'on

appelle saturation, ce n'est pas vraiment bien défini et c'est déjà un phénomène complexe en soit qu'il faudrait étudier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. A priori, il n'y a plus de questions. Je vous remercie tous beaucoup, les experts, les parties prenantes. C'était un débat intéressant et riche et maintenant, on vous laisse. On vous souhaite une bonne journée et on va devoir voter. Merci à vous, bonne journée.

(Julie Chastang, Olivier Romain, Christèle Gras Le Guen, Romain Basmaci, Jean-Sébastien Casalegno, Emmanuel Grimprel, et Daniel Floret quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas simple. On a eu beaucoup de discussions, c'est compliqué. Voilà ce qu'on vous proposerait. Une partie de l'indication de BEYFORTUS est superposable et comparable à SYNAGIS. Le périmètre de SYNAGIS, je vous le rappelle parce que je l'étofferai après, ce sont les enfants nés à 35 semaines, d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie de VRS. Ce sont les enfants de moins de deux ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie broncho-pulmonaire au cours des 6 premiers mois, et les enfants de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. C'est le périmètre SYNAGIS.

Mais il n'est pas tout à fait superposable à ce que l'on pourrait attendre avec BEYFORTUS. Avec BEYFORTUS, il y a un premier groupe d'enfants qui est comparable à SYNAGIS. On vous propose un deuxième niveau de périmètre qui est calqué sur des recommandations de la HAS sur la prise en charge des bronchiolites et des critères de sévérité des bronchiolites que je vais vous donner. C'est : prématurité de moins de 36 semaines, âge de moins de deux mois en tenant compte de l'âge corrigé comme comorbidité : dysplasie broncho-pulmonaire, ventilation néonatale prolongée, cardiopathie congénitale avec *shunt* non opéré, déficit immunitaire, pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire, comme notamment dans les maladies neuromusculaires, les polyhandicaps, la trisomie, etc., et les enfants présentant une indication de traitement par SYNAGIS. On rejoint la case précédente. Cela fait un deuxième palier de périmètre.

Le troisième palier de périmètre, ce sont tous les autres, ce sont donc les enfants sans facteur de risque.

Je proposerai volontiers que l'on fasse le vote, je ne donne rien pour le vote, bien sûr, mais sur ces trois niveaux : 1, les indications superposables à SYNAGIS ; 2, des indications du périmètre élargi par la HAS ; 3, l'ensemble de la population.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Y a-t-il vraiment une différence entre le premier et le deuxième niveau. Je ne vois pas très bien quels sont les éléments différenciant dans les datas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a des éléments de comparaison pour le premier et pas pour le deuxième. C'est un peu théorique ce que je donne pour le deuxième, parce qu'on n'a pas, dans le dossier qu'on a, cette population qui correspond aux recommandations HAS. On ne l'a pas. Je vous dis bien que c'est une proposition.

Sinon, l'autre option c'est d'en faire deux : les indications identiques au SYNAGIS et les autres.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je crois que c'est tout de même plus simple parce qu'on va difficilement différencier plusieurs SMR, plusieurs ASMR en fonction de trois pathologies. Cela va être compliqué, non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je reconnais que c'est compliqué, mais le périmètre SYNAGIS ne me satisfait pas tellement, parce qu'il n'y a que l'âge gestationnel qui intervient, finalement. Il n'y a pas du tout les pathologies, les comorbidités comme les cardiopathies congénitales, les déficits immunitaires, les pathologies neuromusculaires, etc. En tant que pédiatre, cela me gêne un peu de ne mettre que l'âge gestationnel comme facteur de risque.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a les cardiopathies pour le SYNAGIS.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est ce qui est sur la diapositive actuelle.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a les cardiopathies, il y a les dyspraxies.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est ce qui a été défini.

Un chef de projet pour la HAS.- Ce sont toutes les indications de SYNAGIS.

Un intervenant.- Pourquoi les critères environnementaux n'ont-ils pas été cités dans la présentation ?

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Je ne comprends pas l'intérêt en pratique de distinguer ces catégories. Ça va déboucher sur quoi, en pratique ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cela peut déboucher sur une évaluation différente. C'est-à-dire que ceux qui rentrent dans les mêmes critères que SYNAGIS, on sera obligé de discuter un alignement sur SYNAGIS, dans la mesure où on n'a pas de comparaison directe qui nous permette de dire que BEYFORTUS fait mieux que SYNAGIS. En revanche, dans les autres, on les découvre ou pas, on n'a pas d'éléments de comparaison. Je pense qu'on pourra dans ce cas positionner l'ASMR dans la strate, et mettre une ASMR différente de celle qu'on aura mise avant, même un SMR aussi, éventuellement. SYNAGIS, pour mémoire, était SMR faible et ASMR IV, dans la strate.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a une comparaison directe. Pourquoi tu dis ça ? MERLE, c'est une comparaison directe.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pour ce groupe, mais je ne me rappelle plus, et j'ai un trou sur les âges. Les âges sont comparés ? Ce sont les mêmes ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce sont les mêmes, oui.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'était soit moins de 29 semaines, soit pathologies chroniques ou cardiaques, congénitales.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. OK. Dans ce cas, pour la première partie, et comme on n'a pas, sauf si tu nous dis l'inverse, Sylvie, mais on n'a tout de même pas de différence majeure avec SYNAGIS.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, ils n'ont pas fait de test parce qu'ils ont dit que ce n'était pas leur objectif. L'efficacité, c'était juste descriptif, mais il y a une réduction relative du risque d'infection qui est de l'ordre de 40 %, et d'hospitalisation de 50 %.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En dépit de ce que nous a dit je ne sais plus qui à la fin, que pour l'hospitalisation, c'est de la comparaison indirecte. C'est clair.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est tout de même pas mal. En plus de cela, c'est une seule injection intramusculaire contre cinq, soulignées par Christelle, douloureuses. Nous avons tout de même une amélioration du service médical rendu. Comme l'a dit très bien Sylvie Chevret, pour une fois, la pédiatrie arrive avec trois essais, avec je ne sais pas combien, 22 centres sur plus de 23 pays, c'est incroyable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai, je suis d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- SYNAGIS avait fait aussi deux études avec à peu près autant d'enfants dans chaque étude.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était quoi le comparateur de SYNAGIS ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce n'était rien, puisqu'il n'y avait rien d'autre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça n'était pas randomisé ?

Un chef de projet pour la HAS.- Si il y avait des essais randomisés. Je peux vous les montrer. Il y avait deux études pivotales. Un essai impact RSV, chez 1 500 sujets à haut risque, principalement des prématurés ou avec des maladies pulmonaires. Il y avait un autre essai qui était plutôt un essai cardiologique avec des nourrissons de moins de deux ans, avec des cardiopathies congénitales avec retentissement hémodynamique. Vous avez à l'écran les taux d'efficacité en termes d'hospitalisation à VRS, qui étaient de l'ordre de 55 % dans la première étude, 40 % dans l'autre. Mais il est vrai que l'on ne peut pas comparer de manière fiable les taux d'efficacité entre ces deux médicaments, car cela n'a pas été fait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je rajouterai que dans la prise en charge, c'est ancien, c'est en quelle année ?

Un chef de projet pour la HAS.- 1999 .

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense que dans la prise en charge globale, il y a eu tout un tas d'évolutions. La comparaison est vraiment très aléatoire.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En revanche, c'est un essai *head to head*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais ce que je veux dire, c'est que les données que nous montrent maintenant le chef de projet, c'est ancien.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Certes pour la comparaison directe avec ce produit. La seule chose que l'on voit, c'est que quand vous avez évalué le palivizumab, son SMR et son ASMR ont été dictés par rapport à des résultats que vous avez considérés comme insatisfaisants versus placebo. Ils ont comparé un traitement à un autre pour lequel on n'a pas l'air de trouver une grande différence. Le comparateur était jugé comme peu efficace. C'est ce que vous êtes en train de dire ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je suis désolé, mais le palivizumab a tout de même transformé les choses chez les prématurés et les ex-prématurés, bien sûr.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est vrai que c'est étonnant, ce SMR finale, il avait été justifié par la quantité d'effet ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, pour le SMR.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Nous n'étions ni des uns ni des autres dans cette commission.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Pierre, pourquoi veux-tu faire plusieurs groupes puisque de toute façon l'indication du BEYFORTUS recouvre celle de SYNAGIS ? Pourquoi ne répond-on pas à la question d'un bloc ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, il faut en faire deux tout de même, parce qu'il y a le groupe qui est comparable et comparé à SYNAGIS et le groupe qui ne l'est pas.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Après, le fait de faire d'autres groupes, ce serait la première fois que l'on injecterait toute une population des anticorps. A-t-on suffisamment de recul sur ces produits ? Ou se dit-on qu'on souhaiterait réévaluer le produit l'année prochaine, une fois qu'on aura un recul sur deux saisons ? C'est aussi cette possibilité.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Mais est-ce pour ça qu'on a besoin de deux votes ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, enfin un vote sur deux populations différentes.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- D'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais vous précisez les deux populations. L'idée des deux populations, c'est lié au fait qu'aujourd'hui, vous avez un comparateur dans une sous-population de l'indication, un comparateur pour lequel, comme l'a rappelé Pierre, vous avez un SMR et une ASMR qui ont été attribués sur la base des données disponibles. Son comparateur a été aussi utilisé comme groupe contrôle dans l'étude MEDLEY, pour la tolérance. Il n'y a pas eu de différence en termes de tolérance dans cette étude. Et en termes d'efficacité, qui est un critère secondaire, il n'y a pas non plus, comme l'a dit Sylvie Chevet, de différence observée entre les deux médicaments.

Par équité entre les deux médicaments, il est difficile de ne pas tenir compte de ce comparateur, même si l'on reconnaît qu'il y a une meilleure commodité d'emploi, ce qui est un critère d'ISP, donc vous pouvez le valoriser. Mais en termes d'efficacité et de tolérance,

dans la population qui est actuellement éligible au SYNAGIS, le dossier ne permet pas de conclure à une meilleure efficacité et une meilleure tolérance.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qu'ont dit les experts, on est bien d'accord ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais c'était pour expliquer pourquoi Pierre proposait cette distinction des deux populations, c'est pour tenir compte de la population cible de SYNAGIS actuellement, et pour laquelle nous n'avons pas de données qui démontrent une supériorité du médicament par rapport au SYNAGIS. Les deux médicaments ont été développés par le même laboratoire. SYNAGIS a été développé par AstraZeneca, et le BEYFORTUS aussi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ajouterai un petit bémol à ce que j'ai dit moi-même. C'est-à-dire que j'ai dit effectivement qu'il était logique de l'aligner sur SYNAGIS. Je rejoins par contre ce qu'a dit Jean-Christophe sur la commodité d'emploi. Tu dis que l'on peut valoriser l'ISP, mais SYNAGIS avait déjà un ISP, donc on ne pourra pas le valoriser par rapport à SYNAGIS à travers l'ISP. On peut peut-être réfléchir à une amélioration, soit de l'ASMR, ce qui me paraîtrait logique.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, l'ASMR.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il y a aussi le problème du SMR, parce que c'est tout de même difficile d'aligner sur un SMR faible, sur la population qui risque le plus d'en bénéficier, qui a priori est celle qui va le plus en bénéficier : la population des prématurés, des cardiopathies, etc., cela me pose problème. On risque de mettre un SMR supérieur pour la population qui est la moins à risque.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a des données qui montrent que cela fera mieux que le palivizumab, dans cette population qui est superposable au palivizumab. Pourquoi tu dis ça ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas dit que c'était mieux. J'ai dit que c'était la population qui était la plus à risque, donc le plus susceptible de bénéficier du médicament.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce n'est pas démontré.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps je t'ai dit les chiffres d'incidence qui sont rapportés dans ces études.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Tous les experts ont dit que c'était la population à risque.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne le voit pas dans les données. Le taux d'incidence d'infection est de 0,6.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Oui, mais dans ces études. Il y a eu des études épidémiologiques en amont.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans HARMONIE, c'est 0,3 % ou 1,5 %, c'est très faible aussi. Honnêtement, je dois avouer que je suis perplexe sur les populations incluses qui risquent d'être celles que vous allez utiliser, puisque cela va être prescrit *larga manu*. En tout cas versus le comparateur, en comparaison directe, comme vient de le dire le chef de projet, il n'y a pas de supériorité démontrée de BEYFORTUS versus.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que je voulais dire, mais peu importe.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour revenir au SMR, le SYNAGIS, au départ, a eu un SMR modéré, au début des années 2000 et une ASMR de niveau III. Il a été réévalué par la commission par la suite, suite à une demande d'étude post-inscription, et la commission a dégradé le SMR de modéré à faible, et l'ASMR de III à IV. Voilà l'historique.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'était quand ?

Un chef de projet pour la HAS.- La première l'évaluation, c'était en 2000, ASMR de niveau III et la réévaluation, c'était en 2007, là, le SMR est passé à faible et l'ASMR à IV dans tous les intéressements.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Cela veut-il dire que finalement le bénéfice sur le poids de l'hospitalisation ne s'est pas confirmé avec SYNAGIS ? Parce que c'est vraiment ce que mettent en avant les experts.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, exactement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Là, ils le mettent en avant pour les non à risque, attention.

Un chef de projet pour la HAS.- Là, c'est pour les sujets à risque.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'après ce que j'ai compris, il y a eu tout de même mésusages avec le SYNAGIS, ce qui a été beaucoup plus prescrit que sur la population de l'AMM.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait, c'est ce qui apparaissait dans l'étude observationnelle.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est l'étude que la commission avait demandée en 2006, une étude de suivi longitudinal qui a duré à peu près onze mois. A cause des résultats de cette étude qui était plutôt administrative, avec des niveaux de prescription ou taux d'infection, mais qui ne rapportaient pas d'efficacité, de réduction d'incidence, la commission avait dégradé le niveau de SMR et d'ASMR. Sur les niveaux de prescription, à noter qu'il n'y avait que 85 % des prescriptions qui respectaient l'indication AMM, 15 % de prescription hors AMM, et sur la prescription qui respecte le périmètre de remboursement de SYNAGIS, 55 % des prescriptions étaient hors champ remboursable. C'est pour cela que la commission avait été aussi peut-être sévère sur le niveau de SMR et d'ASMR.

Mme le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Là, ça va être encore pire. Ça va être encore pire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au vote, sinon, on ne va pas s'en sortir. Vous avez vu l'heure : 14 heures 02. Je propose que l'on fasse deux groupes, finalement, le groupe SYNAGIS, pour lequel je vous propose un alignement, mais vous pouvez très bien ne pas aligner. D'ailleurs, peut-être que pour simplifier et pour ne pas revoter, plutôt que de dire alignement et non alignement qui obligerait à revoter, je propose que vous répétiez le SMR et l'ASMR du SYNAGIS, si vous les reprenez comme valables, c'est-à-dire : faible quatre, et que vous vous prononciez sur les autres, c'est-à-dire les enfants non à risque, et les recommandations SYNAGIS.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Voulez-vous aligner à SYNAGIS ou faire du « V comme », ou du « V par rapport à » SYNAGIS ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a les deux façons.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est « mieux que » SYNAGIS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Alors, « V comme », si on aligne sur SYNAGIS, c'est « IV comme » ou « V par rapport à ».

Mme KELLEY, pour la HAS.- Après les « comme », on fait ça souvent dans les développements concomitants.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je préfère que l'on ne fasse pas l'alignement.

Mme KELLEY, pour la HAS.- On vote comme d'habitude. On a une étude versus SYNAGIS, donc on vote l'ASMR versus SYNAGIS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, vous votez votre SMR et votre ASMR des indications superposables au SYNAGIS* comme vous le souhaitez, en ayant en mémoire que pour le SYNAGIS, c'était faible IV. Ensuite, dans le même vote, vous votez les enfants non à risque.

Il serait logique, au niveau du SMR, qu'on ait des SMR comparables. L'ASMR, c'est différent, mais le SMR comparable entre les enfants à risque et les enfants non à risque, vous verrez, mais il me semble.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Et l'ISP ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il faut le voter aussi de l'ISP, mais il y était pour SYNAGIS. Il n'y a pas trop de problèmes.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait, là l'ISP s'impose.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, donc l'ISP aussi. Nous avons deux groupes avec ISP. Est-ce clair pour tout le monde ?

Mme le Pr ANSART, membre de la CT.- Non. Pour la première proposition, c'est alignement sur SYNAGIS, c'est cela ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je répète : Pour la première proposition, ce sont les mêmes indications que SYNAGIS, en répétant ISP, SMR, ASMR, en gardant simplement en tête que pour SYNAGIS, c'était ISP, oui, SMR faible, ASMR IV.

Ensuite, on va voter les non à risque qui ne sont pas dans l'indication SYNAGIS avec ISP, SMR, ASMR. Il ne serait pas très logique, mais c'est mon commentaire, que vous mettiez un SMR très différent de ce que vous aurez mis dans les enfants à risque.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est tout de même gênant, nous sommes coincés par les antériorités, et cela ne permet pas d'évaluer objectivement l'état réel du dossier. Parce que si réellement, et c'est ce qui est putatif, ce médicament permet de diminuer très largement la charge dans les urgences pédiatriques, on ne peut pas dire que c'est un SMR faible. C'est absurde.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le précédent ne l'a pas montré.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vais dans ton sens en disant **inaudible 4.50.19** qu'un SMR et un ASMR en ayant un test qui avait été fait pour SYNAGIS, pour ne pas imposer ce vote comparable à SYNAGIS. C'est justement pour cela que je dis ça. Quant à ce que tu dis sur les hospitalisations, ce n'est pas démontré. Il faut être prudent tout de même.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Alors il faut le réévaluer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est indispensable, tout à fait. C'est ce qu'a bien dit Casalegno. Il faut absolument évaluer.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Sur ça, on aura les résultats de l'étude HARMONIE sur les deux saisons l'année prochaine, on demanderait d'être destinataire des données.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi veux-tu que le SMR soit le même ? Je n'ai pas compris, puisqu'en définitive...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, je ne veux pas qu'il soit le même, mais si l'on avait un SMR faible et un SMR important, je serais tout de même assez choqué. Si on met faible dans ceux qui sont superposables à SYNAGIS, et important dans les autres, il faudra m'expliquer pourquoi.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans le premier vote, l'ASMR, pour rappel, sera versus SYNAGIS et dans l'autre, ce sera une ASMR dans la strate.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est non éligible à SYNAGIS, et facteur de risque ou sans facteurs de risque, pour la deuxième.

Un chef de projet pour la HAS.- Je pense qu'il faut garder « population cible de SYNAGIS », et « patient non éligible à SYNAGIS ». C'est plus simple. Parce que dans les populations non éligibles à SYNAGIS, il y a des patients avec des facteurs de risque. Gardons les deux populations. Les patients éligibles à SYNAGIS, c'est-à-dire les patients à haut risque, et les patients non éligibles à SYNAGIS.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Pour l'ISP pour le superposable à SYNAGIS : ISP pour 20 voix. Pour le SMR, nous avons 11 voix pour faible, 9 voix pour modéré. Pour le niveau d'ASMR, 10 voix pour IV, 10 voix pour V. Le deuxième critère : ISP pour 20 voix, SMR 12 voix pour modéré, 8 voix pour faible, Niveau IV : 19 voix et 1 voix pour le niveau V.

Mme KELLEY, pour la HAS.- La voix du Président sur le premier niveau d'ASMR, c'est ?

Mme LUZIO, pour la HAS.- C'est niveau V.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Dans la population superposable à SYNAGIS, on a un ISP, SMR faible, ASMR V versus SYNAGIS. Dans l'autre, c'est ISP favorable, SMR modéré, ASMR IV dans la strate.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.-On peut aller à l'audition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va l'adopter sur table, si vous êtes d'accord.

Un chef de projet pour la HAS.- Pierre, une précision : pas de restriction pour l'indication, donc c'est dans la population de l'AMM.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. L'autre chose, c'est que l'on prévoit une surveillance à la fois avec la suite de l'étude en cours, et la proposition faite par Jean-Sébastien Casalegno pour les résistances. On essaie de le revoir début 2024.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans un an.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui quand on aura les résultats d'HARMONIE.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il faudrait mieux que ce soit mi-2024.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Absolument.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

PRAGMATIS21

Vigile30

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire