



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 3 juillet 2024

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.

Examen - Inscription - ABRYVVO (VRS chez les nourrissons) - (CT-20783)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Cette fois-ci, on va passer au VRS nourrisson d'abord. On fera VRS chez les personnes âgées avec deux experts différents. On fait entrer Emmanuel Grimprel.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

(Le Pr Emmanuel GRIMPREL rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Emmanuel. On va voir ensemble ABRYVVO indication VRS chez le nourrisson, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on te passera la parole. Peut-être qu'un chef de projet interviendra entre la cheffe de projet et toi.

M. GRIMPREL.- Ce qu'on a prévu, c'est une alternance sur les diapositives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, ça nous va.

M. GRIMPREL.- Je laisse la cheffe de projet introduire.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, bien sûr. Merci beaucoup. Le vaccin ABRYVVO est un vaccin du virus respiratoire syncytial, un vaccin bivalent recombinant, qui a obtenu une AMM en août dernier dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causées par le VRS, chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de six mois, suite à l'immunisation de la mère pendant la grossesse. Pour ce produit, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR II et un ISP.

Le contexte de l'évaluation de ce dossier fait suite à une saisine de la DGS qui a été émise le 4 mai 2023 pour que la HAS évalue la pertinence d'intégrer ce vaccin dans la stratégie de prévention des infections par le VRS. Des recommandations vaccinales ont été émises par le Collège de la HAS et publiées en juin dernier. Ces recommandations vont vous être présentées par Emmanuel Grimprel qui était rapporteur à la CTV et par le chef de projet côté SESPEV. Je leur passe la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec une petite précision, Emmanuel Grimprel n'est pas gériatre, mais pédiatre.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Pardon, c'est un copier-coller de la diapositive VRS adulte.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Certains disent que c'est pareil.

M. GRIMPREL.- Très bien. Ce que je vais vous présenter, ce sont les points clés sur le plan épidémiologique et clinique qui nous orientent vers cette recommandation. Le VRS est un virus très particulier comme d'autres, mais celui-là particulièrement puisque la protection qu'induit l'infection est incomplète et de durée limitée. Cela va finalement générer le fait qu'on risque de faire une infection chaque année pendant toute sa vie. C'est un phénomène qui veut dire que la circulation va être permanente dans tous les âges de la vie.

Le deuxième point, c'est que par contre, son expression clinique n'est pas la même. Elle est la plus sévère lorsqu'il s'agit d'une primo-infection, on va atteindre ici les nouveau-nés et les jeunes nourrissons ; et sur un terrain particulier où il y a des comorbidités, on va trouver ici la prématurité, des maladies respiratoires et cardiaques, également à l'autre échelle de la population, mais cela ne concerne pas aujourd'hui, bien entendu, les personnes âgées. Ce qui fait qu'un jeune nourrisson fera une VRS plus sévère potentiellement, même s'il peut faire des VRS peu sévères. Finalement, l'enfant et le jeune adulte feront des VRS peu importants chaque année, par contre, qu'ils vont transmettre en permanence. Ensuite, on retrouvera les personnes âgées.

C'est ce qui fait que finalement, le poids, la gravité de l'infection, on la situe essentiellement chez le petit nourrisson et chez les personnes âgées. Là, vous avez des données d'hospitalisation pour VRS à New York. C'est le tableau du dessus. Vous voyez que l'incidence est colossale avant l'âge d'un an par rapport aux âges plus âgés ensuite par rapport, bien entendu, même aux personnes âgées. Ici, ce sont les données anglaises que je trouve très intéressantes parce que l'Angleterre, finalement, c'est la même population que la France. Ils ont fait un gros travail d'épidémiologie, là, ce sont les admissions pédiatriques en Angleterre. Cela représente tout de même à peu près 15 000 cas chaque année dans la version du moins de six mois. Vous augmentez, vous passez finalement à presque 20 000 si vous allez jusqu'à un an.

On a tout de même des données françaises et elles sont relativement récentes. Elles sont bien faites et elles vous montrent tout de même que dans les six premiers mois, on a même des taux d'hospitalisation ou des nombres d'hospitalisations même supérieurs aux Anglais puisqu'on est presque au double avec quasiment 25 000 ou 27 000 hospitalisations. Dedans, vous avez bien entendu à la fois des infections basses qui sont des bronchiolites essentiellement, un peu de pneumonie. Et de temps en temps, notamment pour les tout-petits de moins de trois mois, des simples obstructions respiratoires qui les gênent et qui empêchent finalement le retour à domicile.

Cette bronchiolite est apparue en France réellement en 1990. Jusqu'avant, on en voyait relativement peu. Il y a eu un phénomène épidémique qui a augmenté. Ce sont des données de Trousseau, parce que j'étais à l'époque aux urgences, et chaque année, je voyais augmenter les pics de bronchiolites. Cela a entraîné une saturation des lits pédiatriques en Ile-de-France et je pense également dans les autres régions. On va en parler parce que c'est un élément qui nous tient à cœur, que l'on trouve très important puisqu'en effet, chaque année, on a une coïncidence de la grippe, du VRS et du rotavirus, ce qui va provoquer un nombre d'admissions considérables aux urgences et qui, elles, ne pourront pas s'adapter.

Cela entraîne ce qu'on appelle un chaos hivernal parce qu'on a besoin d'augmenter le capacitaire et on a besoin même quasiment de doubler le capacitaire. Ici, c'est simplement le capacitaire de Trousseau hors spécialité, c'est-à-dire les lits d'aval dont nous avons besoin en hiver. Vous voyez qu'on en a besoin de 15 par jour, or au pic de l'épidémie, on est quasiment à 30 par jour. On doit doubler notre capacitaire et ça, ce n'est pas possible avec un nombre de lits ouverts qui est restreint, avec des effectifs médicaux et soignants qui sont constants, et qui sont épuisés parce qu'on est déjà au creux de l'hiver et un système de soins, à la fois

libéral et hospitalier, qui est en crise. C'est un vrai problème l'hospitalisation pour bronchiolites chaque hiver dans les urgences et dans les services de pédiatrie.

Quand on regarde ça avec ces données, on sait qu'on ne peut pas empêcher la circulation du VRS et à la limite, on ne le souhaite pas. On ne peut pas imaginer une protection généralisée collective qui joue sur la transmission, ce n'est pas possible. On va donc cibler parce qu'on a besoin de mesures de protection, les mesures d'hygiène sont relativement peu efficaces et très difficiles à mettre en place. Il n'y a pas de traitement curatif. Finalement, on va cibler sur les populations à risque et on va trouver à ce moment-là le très jeune nourrisson. Il n'y a pas de vaccination aujourd'hui envisageable chez le nourrisson, il n'y a pas de vaccin disponible, il y a un vaccin vivant atténué qui est en développement, mais qui ne touchera que le plus de deux ans. On n'a donc pas de stratégie vaccinale directe chez le nourrisson.

Cette dernière diapositive va vous expliquer notre stratégie. Je la trouve capitale parce qu'elle explique tout. Ce que vous avez ici, les barres grises, c'est l'épidémie d'infection à VRS dans la population, et notamment l'hospitalisation du jeune nourrisson, et le trait, c'est les taux d'anticorps dans la population. Ce que l'on voit finalement, c'est que lorsqu'il y a une épidémie de bronchiolites ou d'infection à VRS pendant l'hiver, la population s'immunise, ce qui fait que dans les mois qui suivent, les enfants, les adultes et même les nourrissons ont des taux d'anticorps élevés. L'épidémie s'arrête, et on voit que ces taux d'anticorps vont diminuer rapidement à partir du mois de septembre jusqu'au mois de décembre. Là, on se trouve cette fois-ci avec des nourrissons qui n'ont pas d'anticorps transmis par les parents, des enfants et des adultes qui n'ont plus d'anticorps et l'épidémie revient à nouveau. Ce cycle épidémique avec la variation des anticorps est un élément capital pour comprendre notre stratégie.

Finalement, chez le nourrisson, qui est la cible aujourd'hui de la discussion, soit nous avons, et vous le savez, l'immunisation passive par un nouvel anticorps monoclonal avec une demi-vie extrêmement longue qui tient quasiment six mois, c'est le nirsévimab qui a déjà été utilisé l'hiver dernier en France et qui va à nouveau être utilisé cet hiver prochain en France. L'autre stratégie vaccinale ne peut passer que là encore par des anticorps maternels transmis par la vaccination de la femme enceinte. C'est le vaccin ABRYSCO qui est le seul aujourd'hui à avoir dans ses indications d'AMM également la femme enceinte.

Là je passe la parole au chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS. - Merci Emmanuel. Bonjour à tous. Je vais effectivement vous présenter à mon tour les principales données cliniques disponibles sur le vaccin ABRYSCO et les principales recommandations, telles qu'elles ont été validées par le collège de la HAS, il y a quelques semaines. Comme vous l'a indiqué la cheffe de projet en introduction, le vaccin a reçu une AMM en août 2023 avec pour indication la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de six mois à la suite de l'immunisation active de la mère pendant la grossesse.

Il s'agit d'un vaccin bivalent, recombinant, non adjuvanté, qui est constitué de deux quantités égales de deux antigènes représentant respectivement les deux sous-groupes A et B du VRS. Chez la femme enceinte, le schéma de vaccination consiste en l'administration d'une dose unique entre la 24^e et la 36^e semaine d'aménorrhée.

Pour ce qui concerne les données d'efficacité pour ce vaccin, elles sont issues de l'étude MATISSE qui est un essai de phase III, multicentrique, randomisé en deux bras parallèles contrôlés versus placebo en double aveugle. Les deux critères de jugement principaux étaient les infections respiratoires à VRS nécessitant une consultation médicale, et les infections respiratoires à VRS sévères. Ces deux critères ont été évalués à quatre temps différents à 90, 120, 150 et 180 jours après la naissance. Ils ont été testés en parallèle en tenant compte de la multiplicité des tests par la méthode de Bonferroni. Les critères de jugement secondaire étaient les infections respiratoires à VRS nécessitant une consultation médicale dans les 12 mois après la naissance, et les infections respiratoires à VRS nécessitant une hospitalisation dans les 12 mois après la naissance.

Au total, la population d'études est constituée de 7 357 femmes enceintes et de 7 126 nourrissons. Les caractéristiques démographiques des femmes et des nourrissons étaient similaires entre les groupes à ABRYVVO et placebo. A noter que près de la moitié des femmes avaient un âge gestationnel compris entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée au moment de la vaccination, et que la très grande majorité des nourrissons sont nés à terme, c'est-à-dire à 37 semaines d'aménorrhée ou plus. Il faut cependant noter chez les nourrissons que la proportion de nourrissons nés prématurément était plus élevée dans le groupe vaccin que dans le groupe placebo, mais nous y reviendrons au moment d'évoquer la partie sécurité.

Concernant les principaux résultats, l'efficacité mesurée à 90 jours après la naissance a été estimée à 57,1 % sur les infections respiratoires à VRS nécessitant une consultation médicale et à 81,8 % sur les infections respiratoires à VRS sévères. A noter sur cette diapositive que le plan d'analyse prévoyait qu'un critère de jugement devait être testé à un temps donné, si et seulement si la borne inférieure de l'intervalle de confiance était strictement supérieure à 20 % au temps d'évaluation précédent. Ce critère statistique, comme vous pouvez le voir sur la première ligne, n'a pas été atteint à J90 pour le premier critère de jugement, l'efficacité au temps d'évaluation suivant vous est présentée à titre indicatif.

Par ailleurs, pour ce qui concerne les analyses secondaires, cette diapositive qui reporte les résultats des analyses secondaires montre que l'efficacité sur les infections respiratoires à VRS nécessitant une consultation médicale continue à décroître dans le temps au-delà de six mois et atteint 41 % à 12 mois après la naissance.

Enfin, concernant l'efficacité sur les infections respiratoires à VRS nécessitant une hospitalisation, l'efficacité a été estimée à 67,7 % à 90 jours après la naissance, et elle diminuait progressivement jusqu'à six mois après la naissance, et elle devenait statistiquement non différente de 0 à 12 mois après la naissance.

Pour ce qui est de l'évaluation du profil de sécurité du vaccin ABRYVVO, ces données reposent sur les données de cinq études *poolées* qui étaient les études de phase I, de phase II et/ou de phase III. Au total, ces données portent sur 9 651 femmes, dont 4 596 a reçu une dose d'ABRYVVO. Ces données montrent un bon profil de tolérance chez la femme enceinte avec des réactions locales et des événements systémiques, généralement de sévérité légère à modérée, et des proportions d'événements indésirables similaires entre les groupes vaccin et placebo. Pour les nourrissons également, la fréquence des événements indésirables était

similaire entre les groupes vaccin et placebo. Cette observation était également valable pour les événements indésirables graves.

Nous allons maintenant faire un focus sur le risque de naissance prématurée. C'est un sujet qui a fait l'objet de nombreuses discussions, et qui a eu un impact sur les recommandations finales. Il faut savoir qu'en 2023, un essai de phase III portant sur un vaccin concurrent a été interrompu. Cette interruption a fait suite à la détection d'une différence significative de naissance prématurée chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec le vaccin de GSK par rapport au placebo. Les investigations sur ce vaccin GSK sont toujours en cours et il n'est pas possible à ce stade de confirmer ou d'écarter le rôle du vaccin dans ces naissances prématurées. Cela explique pourquoi ce risque de naissance prématurée mérite une attention particulière pour le vaccin ABRYSV0, étant donné qu'il a été développé de façon concomitante.

Si on revient maintenant aux données disponibles sur le vaccin ABRYSV0, on note une proportion plus élevée de naissances prématurées dans le groupe vaccin par rapport au groupe placebo. Cette différence n'était toutefois pas statistiquement significative et la survenue de naissances prématurées n'a pas été considérée par l'investigateur principal de l'étude comme liée à la vaccination. A noter également que les proportions de nourrissons nés prématurément s'équilibraient, voire s'inversaient lorsque les analyses étaient restreintes aux naissances survenues dans les sept jours suivant la vaccination de la mère et que 90 % des nourrissons nés prématurément sont nés entre 34 et 37 semaines d'aménorrhée.

Enfin, à ce jour, les autorités européennes, toujours sur ce risque de prématurité, ont conclu sur la base des données disponibles à une absence de signal concernant un risque potentiel de naissances prématurées avec ce vaccin.

Voilà ce que je pouvais vous dire sur les données d'efficacité et sur les données de sécurité disponibles sur le vaccin ABRYSV0. Sur cette diapositive, j'ai listé à titre indicatif l'ensemble des autres éléments qui ont été pris en considération pour élaborer la recommandation vaccinale. Le Professeur Grimpel vous a présenté en introduction le fardeau et l'épidémiologie du VRS. Il vous a également présenté la dynamique de circulation du VRS et les modalités de prise en charge médicale de ces infections. La CTV a également pris en considération d'autres éléments, notamment les données d'efficacité et de tolérance récoltées au cours de la campagne d'immunisation par BEYFORTUS, les recommandations internationales, ainsi que la position des membres d'un groupe de travail et des deux experts auditionnés par la CTV. Pour finir, la CTV a également pris en compte les résultats de la consultation publique qui a été organisée sur ce dossier. Je ne vais pas détailler tous ces points ici, mais nous sommes évidemment à votre disposition si vous avez différentes questions.

J'en viens aux principales conclusions de la CTV et de la HAS, telles qu'elles ont été formulées dans la recommandation vaccinale. Au terme de son évaluation, la HAS recommande la vaccination des femmes enceintes avec le vaccin ABRYSV0. Toutefois, dans l'attente de données de pharmacovigilance supplémentaires, elle recommande par précaution que le vaccin soit administré entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. La HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation passive des nourrissons par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives et elle recommande que les deux stratégies soient

présentées et expliquées aux futurs parents pendant la grossesse pour permettre leur décision éclairée.

Par ailleurs, en l'absence de données chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez les nourrissons. Enfin, concernant la période de vaccination, étant donné le caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection pendant les six premiers mois après l'accouchement, la HAS recommande que la campagne de vaccination soit concomitante avec la campagne d'immunisation par BEYFORTUS, soit de septembre à janvier pour ce qui concerne la métropole.

Je vous remercie pour votre attention et je vais laisser la parole au Professeur Grimprel, qui va ajouter quelques mots sur le positionnement du vaccin par rapport au BEYFORTUS.

M. GRIMPREL.- On a voulu voir un peu les avantages et les inconvénients. On estime que le dossier de ce vaccin est suffisant aujourd'hui pour justifier une recommandation. La question qui a été largement discutée, c'est qu'on a tout de même une alternative, on a l'anticorps monoclonal. Que fait-on avec ce vaccin ? Il nous a paru nécessaire de pouvoir tout de même proposer ce vaccin, puisqu'il y a des avantages et des inconvénients en fonction des deux stratégies.

Ce que je peux vous dire déjà, c'est que finalement, avec ce vaccin, on permet d'éviter une injection sur les nourrissons, et on pense que ça peut être un argument pour certaines mamans qui souhaiteront se faire vacciner elles-mêmes plutôt que faire protéger le nourrisson par une injection. C'est une liberté qu'on leur offre avec un vaccin qui est efficace. Et on protège dès la naissance, alors qu'avec l'anticorps monoclonal, il faut injecter l'anticorps à la naissance ou plus tard pour protéger le nourrisson.

L'autre avantage, c'est que l'on pense aussi qu'un anticorps monoclonal a théoriquement la possibilité d'aller sélectionner des souches mutantes qui deviennent très résistantes et que lorsque l'on utilise également un vaccin qui lui va entraîner une réponse polyclonale, on permet de protéger sur le plan épidémiologique la survenue de ce type d'agents. Voilà les éléments qui nous disent que la vaccination est souhaitable pour nous en alternative avec le nirsevimab et dans le suivi d'une grossesse et dans la vie d'un jeune nourrisson, les parents pourront avoir le choix finalement soit de protéger d'abord la maman et le bébé après, soit de passer plus tard au nirsevimab.

Voilà ce que je voulais ajouter pour alimenter la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Emmanuel. C'est vrai que les deux sont positionnés de manière comparable par la CTV. Cela a été validé par le collège et on n'a pas d'éléments de comparaison directe, c'est sûr, mais les éléments indirects qu'on a valident complètement ce type de comparaison qui laisse en outre une liberté de choix aux parents, et c'est plutôt bien perçu.

Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour votre représentation. Je me posais la question de savoir si ce n'était pas abusif de dire qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour la *safety*, puisque le calcul de puissance n'a pas été fait pour détecter cette différence.

Je voulais apporter un élément de discussion qui est de se dire en absolu, vous êtes d'accord, il y a une réduction de 1 % des événements, et qu'en absolu, l'augmentation du risque d'accouchement prématuré est de 1 %. On a une différence qui devient nulle sur une balance bénéfice-risque faite sur un coin de table. Qu'en pensez-vous ?

J'ai une dernière petite question qui va être facile à résoudre je pense. Pouvez-vous rappeler la définition d'infections sévères ? Ce n'est pas évident. Je suis dans les appendices de la publication du *New England*, pour qu'on comprenne quelle est la portée clinique de la réduction de l'évènement.

Un chef de projet pour la HAS.- Je peux commencer par répondre sur le calcul de la significativité statistique. Evidemment, je suis d'accord, l'essai clinique n'a pas été élaboré pour pouvoir juger de la significativité statistique de la différence de proportion de naissances prématurées dans les deux groupes. En revanche, ce calcul a été néanmoins utile, je pense, pour l'investigateur principal dans ses conclusions. Il a également été pris en compte pour pouvoir apprécier à quel point la différence, au-delà des différences en valeur absolue, était importante. En l'occurrence, on a dû faire avec ce que l'on avait sur ces différences de proportion en sachant que ni l'investigateur ni l'agence européenne n'ont considéré ce signal comme constituant un élément faisant penser à un effet indésirable.

Voilà pour ce qui concerne votre première question. Sur la deuxième question, elle m'a échappé, donc je vais passer directement à la troisième sur les critères qui permettaient de définir la sévérité. Je vais retourner directement aux critères des jugements tels qu'ils ont été définis. Ce que je peux vous dire c'est que tous les cas, tous les événements ont été validés par un comité de validation de l'essai clinique. Pour la définition exacte des critères de jugement, j'y viens tout de suite. Peut-être pendant ce temps, vous pourriez répéter votre deuxième question.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Vous l'avez abordée, c'est de savoir quand on se met dans une perspective de balance bénéfices/risques, puisqu'on n'a pas de méthode pour apprécier, comment on fait pour trancher, puisque la quantité de bénéfices est équivalente à la quantité d'effets indésirables. Pareil, sur les services *adversiment*, vous avez cette différence de 1 %. J'ai bien compris que nos agences de régulation, on peut leur faire confiance, n'ont pas retenu d'imputabilité sur ces événements indésirables, mais c'est vrai que par rapport au BEYFORTUS, j'ai le sentiment que cette fameuse balance bénéfices/risques, en attendant des données de phase IV qui va asseoir la *safety*, est peut-être plus défavorable au comparateur.

Un chef de projet pour la HAS.- Je vous rejoins complètement. On n'avait pas suffisamment d'éléments pour exclure une balance bénéfices/risques favorable. Dans l'attente de ces données de pharmacovigilance, la CTV et le collège, par précaution, ont souhaité restreindre la fenêtre d'administration de façon à ce qu'en administrant le vaccin entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, si jamais le risque potentiel de naissance prématurée avait été observé, les

conséquences seraient moins importantes que si la vaccination avait été initiée plus tôt, notamment à 26 semaines, comme l'AMM le permet.

Ici, vous avez la définition exacte des critères de jugement. Pour ce qui concerne les infections sévères, elles étaient définies par une visite médicale et au moins un des symptômes suivants que je ne vais pas vous lister, sauf si vous ne le voyez pas à l'écran, et au moins un des critères suivants, et évidemment un test PCR positif au VRS.

M. GRIMPREL.- Je rajouterai que pour un clinicien, quand vous regardez ça, on est dans les indications d'hospitalisation, notamment pour le chapitre d'en dessous : la fréquence respiratoire, le besoin d'oxygène, etc. Ce sont vraiment des formes sévères que qu'en France, ce sont des nourrissons qui sont hospitalisés.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vous rejoins.

M. GRIMPREL.- Je voulais juste revenir sur la tolérance. C'est vrai que ça nous a gênés, cette histoire de tolérance, parce qu'on a des éléments qui sont un peu contradictoires et clairement, en effet, ce sont les études en vie réelle qui permettront de nous rassurer après. On avait tout de même, de la part de la pharmacovigilance, un PSUR aux États-Unis essentiellement, puisque c'est 90 % des doses qui ont été administrées. On est à plus de 5 millions de doses et il n'y a pas de signal qui a été observé. C'est déjà très rassurant. D'autre part, on est probablement dans des biais qui sont liés à des lieux où les études ont été faites, et qui disparaîtront normalement plus tard avec des études en vie réelle, notamment dans les pays développés comme le nôtre et avec des données plus solides américaines. C'est la raison pour laquelle on a tout de même gardé ce créneau rétréci par sécurité, alors que les Anglais ne l'ont pas fait. Les autres pays ont gardé l'étendue d'âge de termes de l'AMM et ne se sont pas préoccupés de ça. Ils ont considéré qu'il n'y avait pas de risque finalement.

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

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Grimprel, merci. Je voudrais que vous reveniez sur la notion de sévérité, notamment l'impact de la vaccination sur le nombre d'hospitalisations. Je n'ai pas bien compris, parce qu'à un moment donné, le chef de projet a dit que ce n'était plus significatif parce qu'il n'avait pas atteint la borne. Je n'ai pas bien retenu.

M. GRIMPREL.- C'est à 90 jours.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- En termes d'hospitalisation, il y a un vrai bénéfice sur la charge et la saturation des hospitalisations ? On ne peut pas comparer par rapport au BEYFORTUS ?

M. GRIMPREL.- Non, parce que d'abord, l'étude n'a pas été faite. Il n'y a pas eu d'étude comparative entre vaccination maternelle et anticorps monoclonal d'une part. D'autre part, les données d'efficacité, ce que vous a montré le chef de projet, c'est le J90 après la naissance pour les formes les moins sévères, c'est-à-dire simplement celles qui nécessitent une consultation médicale. Le problème, c'est la borne inférieure de l'intervalle de confiance qui n'a pas été dépassée de plus de 20 %, et c'est pour ça que l'objectif n'a pas été atteint. Après,

vous remarquez tout de même qu'il y a une certaine cohérence dans la capacité de protection de ce vaccin. Surtout, c'est une efficacité de protection qui augmente avec la sévérité, ce qui est l'objectif que l'on cherche. Ce que l'on veut, ce n'est certainement pas empêcher la circulation du VRS à tous les âges de la vie, et notamment avant six mois. Ce que l'on veut, c'est éviter des formes sévères. Pour le coup, le produit se positionne bien et avec une certaine cohérence. Il y a une protection en effet contre les infections sévères, c'est-à-dire essentiellement, comme on vient de le voir, les formes qui vont être hospitalisées.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ça diminue aussi les admissions en réanimation ?

M. GRIMPREL.- Oui. Les réanimations, je pense que ça n'a pas été fait dans l'étude, mais on peut imaginer que ça va être le cas. C'est sûr que ça manque de données. Surtout, ce qu'il faut bien comprendre aussi, c'est que cette étude a été conduite pendant le Covid. La circulation du VRS était moins importante et c'est ce qui explique qu'il y a un peu moins de cas qu'on aurait pu avoir, puisque c'est une période de plus faible transmission du VRS. Parce que quand vous regardez les formes sévères, lorsque vous regardez simplement les données épidémiologiques, le VRS, c'est plus de 80 % des infections respiratoires hospitalisées en réanimation à moins de six mois en France. C'est colossal pendant la période hivernale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Bonjour. Je suis un peu surpris qu'il n'y ait pas de recommandation d'exclusion des grossesses à risque, alors qu'il existe une alternative et qu'il reste tout de même ce signal sur la prématurité.

M. GRIMPREL.- Rien vous dire de suite parce qu'on suit l'AMM, bien entendu. C'est une des raisons pour laquelle, justement, notre recommandation de se focaliser sur un terme déjà avancé est assez cohérente, puisque manifestement, les grossesses se passent bien. Après, je ne peux pas répondre à votre question. C'est vrai que cela n'a pas été étudié, mais cela va être compliqué.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Étienne Lengliné, ce sera la dernière question, parce qu'après, on n'aura plus le temps.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci pour votre présentation. J'avais une question sur l'incidence cumulée de survenue d'infections respiratoires toutes causes qui n'a pas l'air différente. Vous dites que c'est 80 % des infections qui sont dues au VRS, mais quand on regarde les données dans le groupe vacciné versus placebo de survenue d'infections, quelle que soit la cause, on ne voit pas de différence, y compris dans le recours au système de soins, notamment les hospitalisations toutes causes, pour infections respiratoires, bien sûr, dans les 180 jours après la naissance, il n'y a pas de différence significative entre les groupes. Je suis étonné qu'on trouve des différences significatives pour les infections à VRS, alors que c'est censé être la cause principale d'infections chez les nouveau-nés, mais quand on regarde les infections toutes causes, on ne voit pas de différence. Je ne sais pas si vous pouvez commenter.

La question annexe qui revient aussi, c'est que dans le dossier adulte, on nous donne des différences d'efficacité vaccinales sur les VRS A versus les VRS B avec certaines différences, et dans le dossier nouveau-né, je n'ai pas vu du tout dans les rapports d'études qu'il y ait eu cette différence qui soit étudiée. Je ne sais pas si vous pouvez commenter. Merci.

M. GRIMPREL.- Je ne peux pas commenter directement parce qu'on n'a pas sur nos diapositives les données auxquelles vous faites référence, mais j'aurais tendance à dire que quand vous êtes en période hivernale et que vous considérez toutes les causes, ça va être majoritairement du VRS. Vous allez tester le VRS versus majoritairement VRS, je n'aurais pas été étonné qu'il n'y ait pas de grosse différence. Ça veut dire que le virus n'a pas été recherché dans l'autre groupe comparateur si vous faites toute cause d'infections respiratoires.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Le but, c'est tout de même d'éviter des infections respiratoires.

M. GRIMPREL.- Pour moi, c'est surtout l'étude contre placebo qui me paraît importante à visualiser, parce que là, manifestement, vous avez des différences qui sont très significatives.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pas quand on regarde l'incidence de survenue d'infections respiratoires toutes causes, la figure, page 927 du CSR, on voit que les deux courbes, du groupe placebo et du groupe vaccin, sont exactement superposées. C'est curieux, alors que le VRS est censé être la cause principale d'infections respiratoires. C'est pour ça que je ne comprenais pas très bien, mais bon si il n'y a pas d'explication, il n'y en a pas.

M. GRIMPREL.- Je ne peux pas argumenter là-dessus. Ce que je vous dirais simplement, c'est qu'identifier du VRS chez un nourrisson qui vit dans une période épidémique et qui a du VRS dans le nez, ça me paraît normal. Or, ce sont des diagnostics qui sont extrêmement sensibles. Ça ne veut pas forcément dire qu'il en est malade. Ce qui va nous intéresser, c'est la clinique.

Deuxièmement, l'objectif de nos stratégies de prévention aujourd'hui n'est pas d'empêcher l'infection à VRS chez le nourrisson ou chez même l'enfant ou l'adulte, c'est d'empêcher les formes sévères. Les anticorps protecteurs ne peuvent peut-être pas forcément empêcher la colonisation virale, mais peut-être peuvent empêcher l'infection respiratoire basse qui va générer une forme sévère et une hospitalisation.

C'est pour cela que je ne peux pas argumenter sur le résultat, puisque je ne sais pas de quoi est faite cette cohorte comparative qui a une infection respiratoire, qui est peut-être due à un rhinovirus d'ailleurs, parce qu'aujourd'hui, quand vous faites des PCR naso-pharyngées virales des nourrissons, très régulièrement, vous avez des co-infections, des co-présences virales au niveau du nez, sans pour autant savoir quel est le virus qui est responsable de telle part des symptômes.

Ce serait simplement ma prudence ou ma réserve sur l'interprétation de ce type de données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Emmanuel, on te remercie pour ta présentation et tes réponses à nos questions.

(Le Pr Emmanuel GRIMPREL quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a de la place pour les questions résiduelles. Je suis désolé, mais il faut qu'on avance. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je ne suis pas sûre d'avoir la réponse, mais c'était pour en savoir plus sur la stratégie de gestion du risque alpha, notamment parce qu'il y a deux critères principaux et il n'y en a qu'un seul de deux qui est significatif. Ce n'est pas clair pour moi dans l'avis sur la façon dont ils ont réparti ces risques. Il y a deux critères qui sont analysés sur quatre *time points* différents et le fait qu'il n'y ait qu'un des deux critères de jugement qui soient significatifs, j'aurais bien aimé en savoir plus sur la stratégie de gestion du risque alpha.

Après, l'autre question, il y a répondu, c'est qu'effectivement, il y a extrêmement peu de cas, mais finalement, on est dans une situation de pandémie Covid où les gestes de barrière ont probablement été mieux respectés qu'à d'autres périodes, ce qui explique certainement en partie le faible nombre de cas. Est-ce transposable ? On est en difficulté. On a tout de même des intervalles de confiance qui sont extrêmement larges et pas forcément évidents à évaluer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet peut-il répondre ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur la prise en compte du risque alpha, sur cette diapositive, on voit les intervalles de confiance à 90 jours. L'intervalle de confiance y était à 99,5, ce qui correspond à un nombre de tests pris en compte de 10. Le risque alpha est divisé par 10. Ensuite, pour l'intervalle de confiance à 97,58, le risque alpha est divisé par 2.

Pour les critères de jugement secondaire, le N par lequel le risque alpha est divisé, c'est 6. Ce qui fait que dans les analyses secondaires, l'intervalle de confiance est à 99,17.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est incompréhensible.

Un chef de projet pour la HAS.- Pour le détail de comment ils ont décidé de calculer tel intervalle de confiance, etc., j'avoue que je n'ai pas la réponse. Ce n'est pas clair pour moi non plus sur pourquoi il y a des intervalles de confiance différents sur des analyses notamment à des temps de suivi plus longs, alors que l'intervalle de confiance à 90 jours est divisé par 10. Je n'ai pas la réponse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il fallait peut-être leur demander. Ce qui me gêne en plus, c'est si le critère principal n'est pas atteint, c'est le cas manifestement, c'est ce que vous dites, par rapport à la borne qui voulait, pourquoi après on prend des décisions et on est content des résultats secondaires ?

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est vraiment la question et qui est primordiale pour moi, c'est-à-dire que si le critère principal était uniquement les VRS nécessitant une consultation médicale, l'essai est négatif.

Un chef de projet pour la HAS.- Les deux critères étaient les critères principaux et pour les infections respiratoires dues au VRS sévères, le critère de jugement principal est positif.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais le calcul d'effectifs était basé sur lequel de ces deux critères ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sur les deux.

Un chef de projet pour la HAS.- Je ne peux pas vous dire. Je ne sais pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ça impacte la conclusion de l'essai.

Un chef de projet pour la HAS.- En revanche, ce qui a été pris en compte par la CTV de façon globale, comme le Professeur Grimpel vous l'a présenté, c'est la baisse cohérente dans le temps qui est observée avec les temps de suivi plus loin, qui n'ont pas permis à la CTV de considérer ou de conclure à la non-efficacité du vaccin.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais l'interprétation doit être cohérente avec le plan d'analyse statistique, et là, il nous manque des informations sur le plan d'analyse statistique pour juger cette cohérence des résultats. D'autant plus que dans les recommandations de l'EMA, tout le monde ne l'utilise pas, quand on parle de co-critères de jugement, les deux doivent être significatifs pour pouvoir conclure que l'essai est positif.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Cela dépend de la façon dont c'est écrit dans le...

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Dans les recommandations de l'EMA, mais tout le monde n'utilise pas cette définition, mais quand on parle de co-critères...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Sinon, cela devient des critères multiples, mais une chose est sûre, il faut avoir des détails sur le plan d'analyse statistique pour pouvoir trancher, parce qu'après ce sont des confusions d'utilisation de termes qui sont excessives. Mais, pour nous, on a besoin de savoir ce qu'on fait de ce résultat négatif sur l'un des deux critères principaux. C'était aussi ma question.

Un intervenant, membre de la CT.- La publication du *New England*, c'est sur le critère nécessitant une consultation médicale, si je comprends bien, pour justifier du calcul d'effectifs.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Excusez-nous, on coupe le son, parce qu'on discute de stratégie sur le dossier. Attendez un moment, on revient vers vous. On propose effectivement de revoir ces aspects méthodiques qui sont effectivement importants et de ne pas l'adopter tout de suite et d'en reparler peut-être la semaine prochaine. Du coup, on ne voterait rien. Ça peut impacter tout le monde.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Puis-je dire un petit mot, Pierre, sur le sujet ? Ce qui me paraît gênant dans cette histoire, c'est finalement la logique de l'établissement de la Haute autorité de santé où finalement le collège a recommandé une stratégie dans laquelle les deux commissions qui doivent réfléchir sur une stratégie qui est importante, en particulier de recommander la vaccination chez des femmes enceintes, n'a pas de cohérence. Puisqu'il est possible que nous arrivions à mettre sur ce vaccin, en l'analysant méthodologiquement, une approche un peu différente de celle de la CTV. Je trouve qu'en termes de santé publique et par rapport à ce qui doit être dit ensuite sur le plan de la pratique par les médecins généralistes qui auront à faire ça, ce n'est pas clair. Il me semble que le collège devrait pouvoir prendre sa décision après avoir écouté les deux commissions. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est tout à fait understandable, je suis d'accord. On pourra soumettre le point de fond.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Justement, il y a des éléments méthodologiques dans la discussion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Dominique Trégoures.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Pourrait-on limiter la vaccination aux femmes qui accouchent avant ou pendant la période hivernale, puisqu'après, il n'y a plus de circulation du virus ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ça y est déjà, Dominique. Il y a une période, mais je ne sais plus laquelle c'est.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Il a mis la même période que pour que les nourrissons reçoivent les anticorps. Il a dit que c'était la même période, ce serait de septembre à janvier. C'est ce que j'ai compris.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Ça m'avait échappé.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est tout à fait ça pour ce qui concerne la métropole.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Un autre chef de projet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Juste quelques éléments de méthodologie pour les critères de jugement. Il y avait deux critères de jugement principaux dans le cadre de cette étude. Le laboratoire avait précisé qu'ils pouvaient conclure au succès de l'étude, si l'un des deux critères qu'était atteint. Je vous ai mis des éléments dans les échanges de la réunion.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il faut pouvoir vérifier ce qu'ils ont fait sur le contrôle de l'alpha, puisque s'ils décident qu'un seul suffit, cela veut dire qu'il faut que le risque alpha soit partagé entre les deux et manifestement, c'est ce qu'ils ont fait, même si je n'ai absolument pas compris pourquoi vous dites qu'ils ont divisé par 10 Bonferroni sur un critère principal, alors qu'il n'y en a que deux. Je ne vois pas d'où vient le 10, mais je vais relire à tête reposée le protocole. Il y a tout dans le *New England* en appendice. Je peux essayer de regarder, mais pour l'instant, ce n'est pas clair pour moi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si on en reparle la semaine prochaine, l'une des méthodologistes serait-elle d'avis de se pencher dessus qui, Clara ? Clara est d'accord. Ça marche. Je propose que, de ce fait, on ne s'attarde pas plus sur ce dossier.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

adversiment.....10

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