



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
BEYFORTUS 50 et 100 mg (prophylaxie Enf. Moins de 24 mois)
(nirsévimab) (CT-20935)
Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2
ans) - (CT-21050)

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 - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription -
BEYFORTUS 50 et 100 mg (prophylaxie Enf. Moins de 24 mois) (nirsévimab)
(CT-20935)**

**Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2 ans)
(CT-21050)**

M. Le Pr COCHAT, Président.- On fait rentrer les experts de BEYFORTUS qui attendent depuis longtemps.

(Docteur Jean-Sébastien Casalegno et Docteur Olivier Romain rejoignent la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier étant donné ses liens, et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Romain et le Docteur Casalegno en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Olivier, bonjour Jean-Sébastien. Nous sommes absolument désolés pour ce grand retard. Merci beaucoup, et vraiment encore toutes nos excuses.

On va revoir ensemble BEYFORTUS qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura une contribution d'associations, Santé Respiratoire France. Comme expert, c'est vous deux, peut-être Olivier Romain comme clinicien d'abord, puis Jean-Sébastien Casalegno. Ensuite, on aura les rapporteurs de nos experts internes, Elisabeth Aslangul, Séverine Ansart et Sylvie Chevret. S'il vous plaît, d'une part, nous avons du retard, mais ce n'est pas la seule raison, c'est qu'il y a des éléments de discussion qui sont très importants pour ce dossier. J'aimerais qu'on puisse se garder un temps suffisant de discussion, donc merci à vous tous d'être le plus synthétique possible.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la spécialité BEYFORTUS dans le cadre d'une extension d'indication et également d'une réévaluation à la demande de la CT. La DCI, c'est le nirsévimab, qui est pour une inscription en ville et à l'hôpital, avec plusieurs doses qui sont recommandées, des doses uniques qui dépendent du poids, de 50, 100 ou 200 milligrammes pour la deuxième saison, et qui sont administrées avant le début de la saison épidémique.

L'indication de l'AMM est la suivante : BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS. L'extension d'indication concerne les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.

L'AMM initiale a été obtenue en octobre 2022 et l'extension d'indication en août 2024. Dans le cadre de cette évaluation, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et un ISP.

Un rappel des précédentes évaluations pour BEYFORTUS que vous avez évalué l'été 2023, où les conclusions ont été séparées en fonction de l'éligibilité ou non des nourrissons au SYNAGIS. Pour les nourrissons qui étaient éligibles au SYNAGIS, le SMR était faible, l'ASMR V, avec un ISP. Pour les populations non éligibles au SYNAGIS, le SMR était modéré avec une ASMR IV et un ISP.

Un autre rappel qui concerne l'examen du vaccin ABRYSCO, qui est également indiqué dans la prévention des infections des voies respiratoires chez le nourrisson. Il a été évalué cet été et pour lequel vous aviez conclu sur un SMR modéré, une ASMR IV et un ISP.

Les données initiales qui ont permis les précédentes conclusions étaient issues de plusieurs études. La première étude, la D5290, était une étude de phase II/B contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle, et multicentrique. Elle avait pour objectif de démontrer la supériorité de BEYFORTUS par rapport au placebo en termes de prévention des infections des voies respiratoires inférieures, avec une randomisation en 2 : 1. Le critère de jugement principal était l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures. Elle a montré une efficacité dans les 150 jours suivant l'administration, avec une réduction du risque à 70,1 %. Sur le critère secondaire qui était celui des hospitalisations, la réduction du risque était de 78,4 %. En termes de tolérance, les effets indésirables rapportés étaient de 86,2 % dans le groupe BEYFORTUS contre de 86,8 dans le groupe placebo, avec pas d'EIG numériquement supérieur dans le groupe BEYFORTUS et cinq décès rapportés.

Une deuxième étude, l'étude MELODY, était une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée en double aveugle et multicentrique. L'objectif était de démontrer la supériorité de BEYFORTUS par rapport au placebo en termes de prévention des infections des voies respiratoires inférieures chez des nourrissons qui étaient nés à terme et prématurés au cours de leur première saison à VRS, avec une randomisation en 2 : 1. Sur le critère de jugement principal, qui était l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures à J150, la réduction du risque était à 74,5 % et significative. Par contre, le critère de jugement secondaire sur les hospitalisations n'était pas significatif. En termes de tolérance, les effets indésirables rapportés étaient de l'ordre de 86 % dans le groupe BEYFORTUS et 84 % dans le groupe placebo. Dans cet essai, il y a également eu quatre décès rapportés uniquement dans le groupe BEYFORTUS.

La troisième étude, l'étude MEDLEY, était une étude de phase II/III, contrôlée versus SYNAGIS, randomisée en double aveugle et multicentrique. Elle avait pour objectif principal d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du BEYFORTUS par rapport au SYNAGIS. Cette étude a été conduite chez des nourrissons dans deux cohortes différentes. La première cohorte était celle des grands prématurés avec un âge gestationnel à moins de 35 semaines au cours de leur première saison à VRS. La deuxième cohorte concernait des nourrissons porteurs d'une

maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de deux saisons du VRS.

Les conclusions rapportées sur le critère de jugement principal, qui était la tolérance, montraient qu'il y avait 72,3 % d'événements indésirables rapportés dans le groupe BEYFORTUS et 70,7 % dans le groupe SYNAGIS, avec une majorité de grades 1 ou 2. Les EIG rapportés dans la plupart des cas étaient des cas de bronchiolites, de gastroentérites, de bronchites, de bronchiolites dues au VRS, d'infections virales des voies respiratoires supérieures et de Covid-19. Il y a eu cinq décès dans le groupe BEYFORTUS, deux dans l'accord des prématurés, un cas de bronchiolites, un cas de Covid-19, trois dans la cohorte des CLD/CHD avec un cas d'insuffisance cardiaque congestive, un cas de choc cardiogénique et un cas de pneumonie, et un décès dans le groupe SYNAGIS avec un cas de bronchiolite. Sur les critères de jugement secondaire qui étaient expiratoires, on avait une réduction du risque d'incidence. L'incidence des infections des voies respiratoires était de 0,6 % dans le groupe BEYFORTUS contre 1 % dans le groupe SYNAGIS, et sur les hospitalisations, on était à 0,3 %, 0,6 %.

La dernière étude, l'étude HARMONIE, était une étude de phase IIIB, pragmatique, contrôlée versus absence d'intervention, randomisée en ouvert et multicentrique. L'objectif était d'évaluer l'efficacité de BEYFORTUS par rapport à une absence d'intervention sur les risques d'hospitalisation dus au VRS, chez 28 000 nourrissons nés à terme et prématurés avec un âge gestationnel de plus de 29 semaines, qui n'étaient pas éligibles au SYNAGIS. Sur le critère de jugement principal, qui était l'incidence des hospitalisations, l'étude a montré une réduction du risque de l'ordre de 83 %, qui était significative. En termes de tolérance, les effets indésirables rapportés étaient de l'ordre de 36 % dans le groupe BEYFORTUS contre 33 % dans le groupe sans intervention. Les EIG étaient de l'ordre de 2,2 % dans le groupe BEYFORTUS contre 1,7 % dans le groupe intervention et aucun décès n'a été rapporté dans cette étude.

Voilà le résumé des données initiales qui ont permis d'instruire le dossier. Pour la réévaluation et l'extension d'indications, je vais maintenant vous présenter les nouvelles données qui ont été soumises.

D'abord, dans les populations qui ne sont pas éligibles au SYNAGIS, nous avons eu accès aux données de suivi de l'étude HARMONIE, avec une date de *cut off* qui est passée du 28 février au 28 avril 2024. Globalement, les résultats obtenus dans le temps confirment les premiers résultats qui vous ont été présentés dans la diapositive précédente. La réduction du risque de 83,2 % est passée à 84 %. Sur l'incidence des infections des voies respiratoires à VRS très graves, on est passé de 75,7 % à 77,7 %, des résultats rassurants.

Ensuite, pour les populations qui sont éligibles au SYNAGIS, nous disposons de nouvelles données de l'étude MEDLEY, notamment de données issues d'un traitement administré en deuxième saison. Sur les 310 nourrissons qui ont été randomisés dans l'étude, il y en a eu 262, de la cohorte des nourrissons atteints de maladies pulmonaires chroniques ou de cardiopathie congénitale, qui ont été inclus dans cette deuxième saison à VRS. Ensuite, ils ont reçu différents traitements : 180 ont reçu une nouvelle dose de BEYFORTUS après en avoir déjà

reçu une en saison 1, c'est le groupe deux doses de BEYFORTUS, 40 ont reçu une dose de BEYFORTUS après avoir reçu une dose de SYNAGIS, et 42 ont reçu une deuxième dose de SYNAGIS.

En termes de critères d'efficacité, nous n'avons aucune nouvelle infection des voies respiratoires inférieures à VRS dans les 150 jours post-administration du traitement, et pas non plus d'hospitalisation. Sur la tolérance, des EIG ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes qui ont reçu deux doses de BEYFORTUS versus les groupes qui ont reçu une dose de BEYFORTUS après SYNAGIS, ou le groupe qui a reçu deux doses de SYNAGIS, avec respectivement 12,8 %, 10 % et 4,8 % d'événements indésirables graves.

Ensuite, une nouvelle étude dans les populations qui sont éligibles au SYNAGIS. L'étude MUSIC est une étude de phase II, non comparative, non randomisée, multicentrique, qui a inclus 100 enfants immunodéprimés, âgés de 24 mois au moins. L'objectif était d'évaluer la tolérance du BEYFORTUS. On a constaté qu'il y avait 81 % des sujets qui ont déclaré un événement indésirable grave, avec, dans la plupart des cas, des infections des voies respiratoires supérieures, ce qui concernait 36 %, et trois décès également dans cette étude. Sur les critères de jugement secondaire, en termes d'incidence des infections respiratoires inférieures à VRS ou des hospitalisations sur les 100 enfants inclus, il n'y a eu aucun cas d'infection des voies respiratoires à VRS confirmé.

Dans les nouvelles données, on dispose également d'études observationnelles, pour la plupart des études cas témoins, qui sont des études académiques sur des données françaises. Ces études suggèrent que la réduction relative du risque d'hospitalisation observée dans les essais cliniques est confirmée par les données en vie réelle, avec une réduction relative du risque qui est comprise entre 73 % et 83 %, selon les études analysées. Il y a également une réduction du risque sur les cas de bronchiolite admis en unité de soins intensifs de 75,9 %.

Concernant les anticorps anti-médicaments, les précédentes études ont montré que globalement, on détectait en post-inclusion entre 5 % et 6 % de sujets qui développaient des anticorps anti-médicaments. Dans les nouvelles données, à savoir la saison 2 de MEDLEY, on avait des taux inférieurs de l'ordre de 1 % d'anticorps anti-médicaments détectés. Dans l'étude MUSIC qui était conduite chez des enfants immunodéprimés, les taux atteignaient 11,3 % des sujets qui avaient reçu une dose de BEYFORTUS.

Sur les conclusions en termes de résistance antivirale, dans les études MEDLEY et MUSIC, on n'a eu aucun sujet ayant présenté d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au BEYFORTUS, quel que soit le groupe de traitement. Néanmoins, le risque de résistance est documenté par des données in vitro et des données cliniques qui ne permettent pas d'écarter ce risque de résistance.

On commence par l'intervention d'Olivier Romain, c'est cela ?

M. Le Pr COCHAT, Président. - Nous allons commencer par les associations.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- L'association Santé et Respiratoire France est une association non agréée qui revendique 5 000 adhérents et qui réunit des patients, des aidants et des professionnels. Comme c'était une réévaluation, il y a des consignes, je vais aller sur les points saillants pour moi. Ils mettent en avant l'impact sur la maladie, 87 % des enfants hospitalisés sont nés à terme et en bonne santé, et que la moitié des hospitalisations associées au VRS sont en dehors de la saison du VRS.

Ici, des impacts à moyen et long terme, notamment le taux de ré-hospitalisation après bronchiolite au VRS qui est de 30 %, sur des pathologies secondaires et un impact sur la santé respiratoire. L'impact sur la famille est important, lui aussi, il résiste à trois ou quatre semaines avec cessation d'activité professionnelle, une grande anxiété. Ils disent que cette anxiété à participer à l'acceptation de la prévention par immunisation passive en 2023.

Sur les traitements existants, ils reviennent sur la disponibilité pendant la dernière campagne du BEYFORTUS. Ils citent le palivizumab, mais avec les difficultés que l'on connaît. Pour eux, le nirsévimab, c'est une avancée majeure en termes de santé publique. La prescription n'est plus réservée aux enfants ayant un facteur de risque, avec un profil de sécurité satisfaisant et un mode d'administration plus simple.

Ils reviennent sur la campagne d'immunisation qui a rencontré une forte adhésion. Ils citent l'étude AFPA R&D, avec 80 % d'acceptation, quel que soit le statut professionnel qui accepte d'immuniser leurs enfants. Ils citent les données disponibles du Luxembourg et de l'Espagne, l'étude de Santé publique France et la modélisation de l'Institut Pasteur sur les données qu'on vient de voir.

Dans les inconvénients des traitements disponibles, ils citent l'adhésion très variable de la femme enceinte à la vaccination et le besoin d'informations claires. Ils y reviennent en conclusion, et on a vu les inconvénients du palivizumab.

Dans les conclusions, ils veulent améliorer la décision et le choix au cours de la grossesse en écoutant et informant sur les deux moyens possibles d'immunisation mis à disposition du VRS, le BEYFORTUS et la vaccination femme enceinte. Cela doit être fait majoritairement par les professionnels de santé. Ils disent de cibler avec attention les personnes des catégories socioprofessionnelles les plus défavorisées, puisque dans l'étude d'Epi-PHARE sur le BEYFORTUS, on voit que ce sont les moins sensibilisées et éventuellement qui payent le tribut le plus important aux infections à VRS.

Ils disent qu'il faut s'appuyer sur les associations de patients et mobiliser les sages-femmes, les assistantes maternelles, enfin ne pas oublier l'importance des gestes barrières.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci Jean-Pierre. Olivier, c'est à toi.

M. ROMAIN.- La cheffe de projet vous a détaillé les demandes du laboratoire.

Dans le petit schéma en haut à droite on voit que plus il y a de VRS plus le risque d'oxygénodépendance est important. Il n'y a pas de traitement antiviral médicamenteux

disponible actuellement. Les stratégies d'immunisation sont passives, soit injection d'anticorps monoclonal, le SYNAGIS depuis 1999 prévenait 55 % des hospitalisations et le BEYFORTUS maintenant a un potentiel de neutralisation multiplié par 10, une demi-vie augmentée. L'alternative c'est la vaccination maternelle en fin de grossesse qui protège essentiellement les formes sévères.

Concernant les nouvelles données du laboratoire, l'extension de l'étude HARMONIE jusqu'à avril, comme l'a dit la cheffe de projet, était jusqu'à 365 jours. La durée de protection autour de 82 % se confirme, après, il n'y a plus de différence avec le placebo. Les enfants sont moins graves, moins d'oxygénodépendants et il y a moins d'hospitalisations en unité de soins intensifs.

L'extension à 24 mois de l'étude MEDLEY pour les populations vulnérables, aucun cas n'a été rapporté pour tous ceux qui ont eu du nirsévimab, et le taux d'anticorps est remonté pour tous ceux qui ont du nirsévimab. Vous voyez en bas le taux d'anticorps beaucoup plus important sur la courbe. C'est une échelle logarithmique, on passe de 10 à 100 à 1 000 et à 10 000.

L'étude MUSIC, troisième nouveauté, chez les moins de 24 mois immunodéprimés, la dose de 200 milligrammes a été bien tolérée et les infections ont commencé après la durée de protection, après 150 jours. Cela montre qu'il faut vraiment protéger ces populations vulnérables la deuxième saison.

Qu'en est-il des données en vie réelle l'année dernière ? Durant la saison 2023-2024, l'étude Santé publique France, vous avez vu la modélisation de l'Institut Pasteur, 6 000 hospitalisations ont été évitées, essentiellement chez les tous petits, d'où l'importance de débiter l'immunisation le plus tôt possible. Les deux grosses études en vie réelle, études ENVIE à l'hôpital, *effectiveness* de 83 % sur les hospitalisations. C'était une étude cas-témoin, avec de nombreuses études statistiques de contrôle et de sensibilité, qui a été publiée dans le *New England* de juillet 2024. La deuxième étude, ACTIV/PARI en ville, montre un *effectiveness* de 80 % sur les bronchiolites en ville. C'est un design cas négatif, également une excellente efficacité qui vient d'être publiée cette semaine dans le *Lancet*. On a des données chez les grands prématurés de moins de 28 semaines, 3,1 % versus 21 %. C'est ce qui nous manquait. On avait une corrélation avec la clinique, avec le taux d'anticorps, et là, on a des chiffres. On a des chiffres pour les grands prématurés sur l'étude ENVIE aussi.

Dans d'autres pays, Catalogues, États-Unis... (*coupure son*).

M. le Pr COCHAT, Président. - On t'a perdu Olivier.

M. ROMAIN. - Oui. Quels sont les nouveau-nés vulnérables pour la deuxième saison ? La maladie pulmonaire chronique du prématuré, la CLD, qui était l'ancienne dysplasie bronchopulmonaire, qui a changé de nom, et il n'y a pas que les cardiopathies non plus, vous voyez, il y a d'autres pathologies qui sont très à risque et qui, a priori, devraient faire partie de ces populations vulnérables pour la deuxième saison.

La tolérance, vous l'avez vue. La résistance, l'étude POLYRES, mais je pense que le virologue va en parler, donc je n'en parle pas, pour les mutations d'échappement au nirsévimab.

En conclusion, mon avis, je ne sais pas s'il faut que je le donne, mais je le donne, c'est que j'ai un accord pour un progrès thérapeutique modéré pour tous les âges et tous les termes. Les comparateurs cliniques me semblent pertinents, les bonnes méthodologies, je pense aux études de la firme et des études en vie réelle, et on va voir la critique méthodologique tout à l'heure. Il n'y a pas d'autres médicaments aussi efficaces, les impacts et les gains substantiels sur la qualité de vie des familles, comme l'organisation des soins en ville et à l'hôpital.

Il faudrait préciser deux points pratiques. Un nourrisson qui a eu à la fin de l'épidémie précédente, cette année, c'est au mois de janvier, mais cela dépendra chaque année, soit une infection à VRS l'année dernière, soit une première injection de BEYFORTUS à la maternité, je ne sais pas exactement quand ça se termine, ils devraient pouvoir bénéficier du BEYFORTUS cette année selon l'AMM. Mais il y a de nombreuses discussions en ville, à l'hôpital, dans les forums, etc. Il faudra donc dire oui ou non, mais il faudra se positionner là-dessus.

Il faudrait aussi cette fois-ci dire que le BEYFORTUS doit être utilisé préférentiellement au SYNAGIS, pour tous les âges et tous les termes la première saison et tous les nourrissons vulnérables la deuxième saison, selon la diapositive précédente. Il faudra privilégier les injections dès la naissance, puis les inférieurs à trois mois, où le risque est très augmenté, puis les inférieurs à six mois. Surveillance par le CMR des sources de VRS, peut-être qu'il faudrait les faire en ville aussi, pas uniquement chez les enfants hospitalisés. Au sujet de la surveillance clinique, bien sûr, des bronchiolites en ville et à l'hôpital, et peut-être également étendre aux otites moyennes aiguës et aux pneumonies à pneumocoques qui sont favorisées et associées à l'infection à VRS.

Enfin, j'ai une dernière nouvelle, si j'ai deux secondes de ce qui est arrivé cette semaine. Hier, le Journal officiel a publié le décret qui permet aux PMI de commander et de faire le BEYFORTUS, parce que jusque à présent, ils ne pouvaient faire que les vaccinations. Ils n'avaient pas le droit d'injecter ni de commander ce médicament. Cela devrait arranger, comme disaient les associations de parents, pour les populations défavorisées.

Deuxième chose, ce matin, les Suisses viennent de publier leur décision pour cette année de BEYFORTUS pour tous, tous les âges, tous les termes, la première année et tous les nourrissons vulnérables, la deuxième année. C'est la première fois qu'ils font du BEYFORTUS, ils n'en faisaient pas l'année dernière.

Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci à toi, Jean-Sébastien.

M. CASALEGNO. - Bonjour. La réévaluation de l'indication principale, c'est tout de même deux choses dans le dossier. Sur les études prospectives, cela a été présenté, oui, il y avait la réserve des facteurs de vulnérabilité sociale dans l'inclusion de ces études, mais on voit bien que dans

les études observationnelles, ce n'est plus le point. C'est bien toute notre population qui arrive aux urgences pour être hospitalisée, dont les facteurs sociaux.

Le choix du comparateur a été dit : prospectif, des prises en charge classiques.

La pertinence clinique du critère du jugement principal pour les études prospectives HARMONY c'est l'hospitalisation à VRS, voire VRS très sévère, c'est ce que l'on retrouve dans les études observationnelles. Essentiellement, c'est bronchiolites à VRS confirmé, soit en soins courants, soit en soins intensifs, il n'y a pas d'étude vraiment sur la réduction démontrée sur le nombre de consultations aux urgences pédiatriques dans les études que l'on a citées. Ce n'est pas un des *outcomes* principaux. D'ailleurs, vous n'avez qu'à regarder le bulletin de surveillance sur la bronchiolite, c'est une saison comme une autre, même si on a utilisé du BEYFORTUS qui réduit tout de même à 80 % l'hospitalisation. Pareil sur les soins primaires, il y a un observatoire, qui existe bien. Il y a peut-être une tendance, mais on n'a pas démontré non plus que le BEYFORTUS réduisait les consultations pour soins primaires VRS, bronchiolites et d'autres complications du VRS. C'est quelque chose qu'il faut prendre en compte.

Quantité d'observé, cela a été redit 15 fois, mais c'est exactement les mêmes chiffres. À noter tout de même que pour les soins intensifs, cela paraît plus faible, l'intervalle de confiance est plus important, mais c'est normal, les effectifs sont beaucoup plus faibles et cela inclut de façon les hospitalisations. Le profil de tolérance est favorable. Des échecs, des *breakthrough infections* d'immunisation, on reviendra pour la partie virologique.

Il y a tout de même trois morts subites inopinées du nourrisson, dont un cas VRS positif sur lequel je reviendrai à la fin de ce point.

Pour les enfants de 1 an à 24 mois, ou pour la population étudiée, il y avait des études prospectives un peu moins observationnelles, c'est normal, cela vient d'arriver. Il n'y a que l'étude en Galicie, où effectivement, ils ont inclus une population jusqu'à 2 ans. Le choix du comparateur dans MEDLEY, c'est versus palivizumab. Pour les autres études observationnelles, comme c'est ce cas, il n'y a pas de comparateur.

La pertinence clinique pour l'étude prospective MEDLEY, c'est l'incidence, c'est toujours pareil, consultation à VRS, hôpital, ambulatoire, et observationnel, en tout cas en Galicie, c'était l'hospitalisation pour VRS. Quantité d'effets observés, c'est difficile, parce que ces études, c'était un objectif secondaire, c'était plutôt de la tolérance. Après, ils ont regardé les anticorps, comme cela a été présenté par Olivier, l'aire sur la courbe était en faveur d'une protection, mais il y a eu zéro hospitalisation. Les effectifs sont faibles. L'incidence est aussi un peu plus faible de 1 à 2 ans, et ce n'était pas l'objectif principal.

Les études observationnelles, pour l'instant, à ce jour, l'étude de Galicie n'a pas fait d'analyse, dans ce sous-groupe de 1 à 2 ans, parce que les effectifs étaient trop faibles. On aura sûrement plus de données observationnelles l'année prochaine dans ce groupe, en termes d'efficacité.

En termes de tolérance, le profil de tolérance était favorable, il y a toujours ce risque d'apparition d'anticorps anti-ADA. Il est rassurant, c'est ce qui a été montré dans le groupe

nirsévimab, il n'empêche que sur une deuxième injection, cela pourrait tout de même limiter l'efficacité. Rien ne le démontre, mais il y a tout de même une petite association avec des taux de nirsévimab plus faibles en présence d'ADA, mais c'est tout de même un point important, surtout si on revient l'année prochaine pour faire la troisième saison BEYFORTUS, il va falloir se poser la question tout de même.

En conclusion, l'apport thérapeutique, cela a été dit, c'est une amélioration établie. Mais elle est établie pour moi pour les nourrissons sans facteurs de risque connus. Sur l'organisation des soins, ce n'était pas le cas, ce n'était pas établi l'année dernière. Là, c'est le cas, mais c'est surtout pour le recours à l'hospitalisation, aux unités de soins intensifs. Ce n'est pas le cas pour les urgences pédiatriques, ce n'est pas démontré qu'on réduisait le nombre de bronchiolites. Les bronchiolites, c'est plein de choses, et bientôt, ce ne sera presque plus le VRS, mais le rhino, les paras, tout ce que vous voulez. Le stress aux urgences ne dépend pas que de la bronchiolite, qu'on le veuille ou non. Pour moi, ce n'est pas démontré, et c'est pareil pour les soins primaires, ce n'est pas que la bronchiolite au VRS, c'est beaucoup d'otites moyennes aiguës, c'est beaucoup d'autres pathologies. Ça reste à démontrer, peut-être que c'est le cas, mais pour moi, ce n'est pas démontré sur les soins primaires.

La qualité de vie, cela a été très bien dit à court terme, c'est une évidence. Lorsqu'ils sont hospitalisés, le stress, on ne reviendra pas là-dessus. À long terme, il y a toujours la causalité avec la maladie asthmatique qui n'est pas établie, mais si c'était le cas, ce serait jackpot et cela ferait peser la balance, mais ce n'est pas le cas.

Modéré, pour moi aussi, pour les nourrissons avec facteurs de risque éligibles au palivizumab, que ce soit de 0 à 1 an, ou 0 à 2 ans.

Pour la place du médicament, j'ai mis tous les enfants de moins de 6 mois, sachant que l'épidémie dure cinq mois, on fait tous les mois de six mois, on fait quasiment tous les enfants, c'est un peu un piège intellectuel, effectivement, on peut le faire tout le monde, sinon il n'y a que ceux en février qui n'ont pas le droit. Et tous les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui restent vulnérables, selon la même indication que le palivizumab.

Les points que je souhaite détailler. Le risque d'augmentation, on en avait parlé l'année dernière. C'est ce qui s'est passé pendant la Covid. On a réduit l'exposition et on se rend compte qu'ils reviennent plus âgés à l'hôpital parce qu'ils n'ont pas été exposés plus jeunes. C'était tout de même une des questions qui se posaient sur le BEYFORTUS. A-t-on augmenté l'incidence d'hospitalisation au-delà d'un an ? Les études d'HARMONIE servent aussi à cela. Ils ont fait un suivi à un an, et il n'y a pas de différence. On voit bien qu'à un an, ils n'ont pas été réinjectés. Il n'y a pas de différence entre le placebo et le BEYFORTUS. Le BEYFORTUS un à deux ans après l'injection n'a pas augmenté le risque d'hospitalisation.

Il faut voir les données observationnelles, mais je pense qu'il faut étendre la surveillance du VRS qu'on n'ait pas une mauvaise surprise cette année en revoyant des patients qui ont eu le BEYFORTUS la première saison, être réhospitalisés, peut-être pour d'autres causes que la bronchiolite. Il faut voir que de 1 à 2 ans, les causes d'hospitalisation pour le VRS, ce n'est pas

vraiment de la bronchiolite, c'est d'autres tableaux. C'est quelque chose qu'il faut surveiller en observationnel cette fois-ci.

L'incidence d'hospitalisation pour VRS varie d'une saison à l'autre. C'est pour cela que ces études ne sont pas construites sur une saison. Ils ont toujours pris plusieurs saisons. Peut-être que cette saison qu'on a vécue en 2023-2024 a été programmée pour être une saison de faible intensité parce que la saison d'avant était très importante. Donc qu'on le veuille ou non, même si tout le monde va vous dire que c'est ajusté dans les modèles, etc., cela peut ne peut pas être pris en compte et on pourrait surestimer l'effet du BEYFORTUS.

Une seule saison, c'est bien, c'est très bien, c'est cohérent. Je n'ai pas trop de doute là-dessus, mais c'est bien de vérifier sur la saison d'après. Si la prochaine saison, c'est une grosse saison, quel que soit l'effet du BEYFORTUS, peut-être qu'on aura une petite variation.

Ensuite, les résistances secondaires, c'est ce qui a été évoqué. L'étude POLYRES est sortie, elle est dans le *Lancet* maintenant. C'est très rassurant pour les VRS de type A, il n'y a zéro. Ce sont des patients hospitalisés avec un VRS, donc des échecs d'infection, de prévention du BEYFORTUS. Le VRS A, il n'y a pas de problème, on s'en doutait un peu. Ce qui nous pose problème, on l'avait dit la dernière fois, c'était le VRS de type B. Or, c'était une épidémie de VRS de type A. Là, c'est simple, sur 200 souches de type A dans des *breakthrough infections*, il n'y a zéro résistance. Sur 25 B, il y en a deux, et c'est des hautement résistants.

Pourquoi le B nous pose problème ? Parce que déjà, il y a plus de polymorphismes par rapport au A. Ensuite, si vous vous rappelez de Suptavumab, on l'avait évoqué, c'est un anticorps monoclonal qui s'est arrêté en phase III parce que, d'un coup, il y a une résistance primaire sur tous les types. On serrera les fesses quand il y aura une épidémie de type B pour surveiller cela. POLYRES continue sur encore deux ans. Statistiquement, on aura une épidémie de type B et on verra à ce moment-là. Mais on ne peut pas encore crier « cocorico », il faut laisser passer une épidémie majoritaire de type B.

Enfin, je termine par le cas de mort inattendue du VRS positif qui a tout de même une biopsie pulmonaire positive à VRS. C'est un peu attendu d'une certaine manière. Il y a 200 morts inopinés du nourrisson. Si on fait 90 % ou 100 % de la population, on va se retrouver avec des morts inopinés chez des enfants qui viennent de recevoir le BEYFORTUS. La majorité, d'ailleurs, c'est une grande partie, c'est dans les trois mois de vie. On retrouve toujours un peu de VRS. Cela arrive et on retrouve aussi du VRS en pulmonaire avec ou sans [inaudible 12.03] avant. Ce sont des éléments qui peuvent se produire, qui sont très rares. Pour moi, il serait pertinent de les colliger, c'est à voir avec l'OMIN.

Pourquoi ? Parce qu'une fois de plus, pourquoi on fait cet anticorps monoclonal maintenant ? C'est la première fois qu'on fait ce type d'anticorps monoclonaux pour tout le monde, pour un virus respiratoire, c'est justement en cause de l'*enhanced respiratory disease*. Vous le savez tous, ces échecs vaccinaux dans les années 67, où deux enfants sont décédés suite à une vaccination sur leur première infection. Il y a eu des autopsies, il y a tout un tas d'hypothèses physiopathologiques. Dans le cas de l'OMIN, on fait des autopsies médico-légales. On a

énormément d'informations. Il faut absolument les colliger. Sur les prochaines années, c'est pareil pour la vaccination maternelle, il faut suivre ces cas. Si on voit une augmentation de ces cas, ce n'est pas forcément lié au BEYFORTUS ou au vaccin maternel, mais il faut tout de même se poser la question puisqu'il faut aller au bout de cette stratégie et être sûr.

Dans ces essais, 80 % des enfants vaccinés avaient des formes sévères sur certains centres, on n'en est pas là clairement, mais cela reste un événement rare et il faut le documenter. De toute façon, un jour ou l'autre, ça sortira dans la presse. Il faut qu'on ait des données pour « *backer* » cela et pour dire oui, on le suit, on est prêt.

C'est tout ce que j'avais à dire. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Jean-Sébastien. Peut-être Élisabeth et Séverine.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je suis tout de même moins *up-to-date* que nos deux grands experts. J'avais juste une question. J'avais cru comprendre que l'impact de la saison sur l'apparition des anticorps anti-nirsvimab était différente. C'est-à-dire qu'il y avait plus d'apparitions d'anticorps contre le produit à la saison 1 qu'à la saison 2. Je me trompe ? Si je ne me trompe pas, pourquoi ? Si on sait.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'un de vous deux veut-il répondre ?

M. CASALEGNO.- Je dirais que c'est la réinjection qui pose problème. Quand on réinjecte l'anticorps monoclonal à la saison 2, c'est pour cela que l'injection répétée d'anticorps monoclonal, c'est là où c'est différent d'un vaccin, pourrait générer ces ADA et limiter l'efficacité. Ce qui est curieux, c'est que dans leur étude, pour réinjecter avec le nirsvimab, il y a 0 % d'ADA, alors qu'il y en a 11 % ailleurs. Mais oui, c'est ce que j'avais en tête, moi aussi. Il faudrait plus de clarifications à l'avenir et suivre cela. Je suis d'accord.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- J'ai une deuxième question. Je ne suis pas du tout pédiatre, les VRS, pour moi, c'est plutôt pour les personnes qui ont plus de 60 ans, mais on n'en est pas là pour ce médicament. La saison 1, pas de problème. La saison 2, pour tous, de ce que j'ai compris, pourquoi pas, mais ensuite, on va arrêter de les traiter, de les prévenir ou pas ?

M. ROMAIN.- La saison 2, ce n'est pas pour tous, c'est uniquement pour ceux qui restent vulnérables à une forme sévère.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est ce que j'ai compris dans les études.

M. ROMAIN.- C'est la liste qu'on a faite où les facteurs de risque sont beaucoup plus importants. C'est uniquement une liste assez grande, mais une petite liste, c'est très peu d'enfants.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Oui, mais j'ai cru comprendre de l'autre collègue qu'éventuellement, on pourrait réfléchir plus tard à l'administrer peut-être. Non, j'ai mal compris ?

M. CASALEGNO.- C'était une boutade, parce que cela fait deux ans, et je voyais bien revenir l'année prochaine pour la troisième année. Oui, le pédiatre le dira mieux, mais des vaccins actifs seraient tout de même mieux au bout d'un moment.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- On est d'accord qu'on fait une première saison, éventuellement une deuxième saison, ensuite, on arrête en pédiatrie ?

M. ROMAIN.- On arrête.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- On est d'accord, cela restera comme ça le schéma ? D'accord, je n'avais pas compris votre humour, excusez-moi. Je n'ai rien à ajouter, Pierre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais aller vite, parce que je pense que tout le monde en a assez. Sur les études observationnelles, il y avait trois types d'études, trois études cas témoins, une étude de suivi non comparative et une étude de modélisation mathématique. Ce qui me frappe, et je voulais tout de même revenir sur le fait que pour ce médicament, comme pour les vaccins, vous ne parlez que d'efficacité d'habitude, on parle vaccinale, mais là, ce n'est pas un vaccin. Je vous rappelle que c'est une mesure relative d'effet puisque c'est 1- l'*odds ratio*, le risque relatif, peu importe, c'est vraiment une mesure relative de l'efficacité du produit.

Ce qui m'a gênée dans toutes ces études, c'est tout de même l'incidence extrêmement faible d'événements qui nous sont présentés, puisqu'il n'est pas rare de trouver des chiffres qui sont inférieurs à 1 %, donc cela revient à des effets absolus qui sont tout de même très faibles. Je me suis interrogée sur la gravité de cette maladie, puisqu'il y a de l'ordre de 0,3 % à 0,6 % d'hospitalisation. Vous avez mis en avant le fait que l'intervalle de confiance était large parce qu'il y avait peu d'événements. Pour moi, cela veut dire deux choses. D'abord, cela veut dire que tout cela est compatible avec une efficacité qui n'est pas de 76 ou 80 %, mais qui peut varier de 30 % à 90 %. Ce n'est pas tout à fait la même chose.

En fait, le fait que pour éviter une infection, on va devoir traiter entre 100 et 250 enfants, et pour éviter une hospitalisation, il va falloir en traiter 330. C'était d'une façon générale un point que je voulais aborder avec vous concernant ces mesures d'efficacité, que ce soit pour les vaccins et ici pour la prévention des VRS. Je me suis demandé si ces populations étaient vraiment exposées aux risques. Effectivement, c'est ce que vous avez dit. Était-ce une saison particulièrement faible en force de circulation du virus et comment on peut l'expliquer ?

La deuxième chose, c'est sur les études cas témoins, ce qu'elles ont de rassurant, c'est que, quelle que soit la population ciblée, c'est-à-dire des enfants de moins de 12 mois, qui sont vus en ambulatoire, ou à l'hôpital, ou qui sont même hospitalisés en réanimation, l'efficacité qui

est rapportée sur un plan relatif est relativement identique. C'est plutôt rassurant de voir qu'il y a une cohérence des estimations dans ces études.

Je me suis demandé tout de même si l'admission en réanimation pour ces enfants était liée à une vraie mesure de sévérité de l'enfant ou si c'était juste une surveillance parce qu'on ne sait pas trop pourquoi ils sont hospitalisés, ou pourquoi ils sont hospitalisés en réanimation. Il y a très peu d'informations sur la sévérité même pour les enfants, que ce soit notamment des mesures ventilatoires ou que sais-je.

La deuxième chose que je veux dire de positive, c'est que c'est lié effectivement à des cohortes importantes de vie réelle, puisque ce sont des études épidémiologiques. Je voulais souligner, même si elles ont été conduites effectivement par des équipes institutionnelles, le fait qu'on nous apporte trop souvent en post-inscription des études qui ne sont pas comparatives. Là, un travail analytique a été fait, pas par le laboratoire, mais qui apporte tout de même des éléments d'estimation comparatifs qui sont importants.

Les points négatifs que je vois, c'est, outre ceux que j'ai donnés déjà sur les effets relatifs uniquement, c'est le fait que la population ciblée n'avait, semble-t-il, pas de facteurs de risque. Il n'y a pas de pathologie sévère que j'ai retrouvée dans les données. Il n'y a aucune donnée qui ciblait une population avec facteurs de risque. Il n'y a pas de données non plus sur les contrôles, sur la possibilité qu'ils aient pu avoir de recevoir des traitements alternatifs.

Il n'y a pas de mesure d'effet sur les événements indésirables, et je voulais revenir sur ce que j'ai dit sur les mesures relatives plutôt qu'absolues. Si je regarde les incidences d'événements indésirables, certes elles ne sont pas très élevées, mais tout de même, il y en a plus que d'événements infectieux. Cela m'a interpellée sur la balance bénéfices-risques, j'avais l'impression qu'on avait plus de risques d'avoir un effet indésirable avec ce médicament que d'être protégé d'une infection à VRS.

Enfin, sur les études sans témoins elles-mêmes, il y a de possibles faux négatifs, puisque, selon les études, les témoins parfois qui étaient pris comme contrôle, comme hospitalisés, durant le même temps, pour l'une d'entre elles, n'avaient pas été testés sur le VRS. Parfois ils ont utilisé des tests rapides pour les autres études qui sont basées sur des schémas de type test négatif qui sont tout de même mieux, mais le test rapide me semble pouvoir avoir des faux négatifs.

Enfin, pour en avoir discuté avec les experts, ce qui m'a gênée, c'est l'absence de prise en compte des facteurs socio-économiques qui auraient pu impacter à la fois l'exposition au nirsévimab, mais également l'exposition au virus. Thierno m'a envoyé une publication d'Epi-PHARE qui rappelle ce point important dans l'évaluation de la survenue d'un VRS.

Enfin, je n'ai pas trouvé non plus de données sur le délai d'immunité acquise, même si ce qui m'a surpris, c'est que les seuls rares événements qui sont survenus le sont plus souvent, après J150, ce qui me laisse penser qu'effectivement, la durée de protection est relativement courte. J'ai fini ce que je voulais dire sur ces études.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les trois. Vous avez été très clairs et suffisamment synthétiques pour qu'on puisse maintenant discuter. Jean-Sébastien, tout d'abord.

M. CASALEGNO.- Merci pour ces remarques. Juste pour revenir sur l'incidence. Ce n'est pas une infection qu'on prévient. Le nirsévimab ne prévient pas l'infection à VRS. On prévient une hospitalisation, donc une infection respiratoire grave nécessitant des soins. Dans une cohorte annuelle de nourrissons, c'est 1,5 % de la cohorte qui est hospitalisée. Ce n'est pas rien, 1,5 %. Le principal facteur de risque, puisque la plupart des enfants, 80 % qui sont hospitalisés n'ont aucun facteur de risque. Ils n'en ont aucun, c'est pour cela qu'on fait du systématique. Le principal facteur de risque, c'est l'âge au moment de l'infection. C'est ce qui a été dit par Olivier.

Résultat, le pic est en décembre. J'ai les données sur Lyon, l'étude des cohortes descriptives. Pour donner une idée, pour les femmes qui donnent naissance aux Hospices Civils de Lyon en novembre, cela peut monter à 6 % d'hospitalisation. C'est une maladie saisonnière, donc cela va dépendre du mois. 6 %, ce n'est pas rien. C'est la principale cause d'hospitalisation d'un nouveau-né avec tout ce que cela cause.

Effectivement, derrière, grâce à la prise en charge, il n'y a pas de mortalité. C'est là où on ne peut pas mettre une mortalité, mais en morbidité, 1,5 % de l'ensemble de la cohorte hospitalisée. Et croyez-moi, en hiver jusqu'à présent, ils n'ont pas vraiment de lits, ce n'est pas pour le fun, c'est parce qu'ils n'ont pas le choix. C'est énorme, sachant que si on avait plus de lits, on montrerait beaucoup plus dans le temps. De ce côté, c'est bien démontré, ils n'ont pas de facteur de risques. L'incidence est importante, mais c'est vrai que comme *outcom*, par rapport à une prévention d'une infection ou une prévention d'une consultation, ce serait bien plus important, mais c'est plus compliqué de mener des études en soins primaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais les études épidémiologiques qu'ils nous donnent comparent des enfants qui ont des bronchiolites, qui ont été sélectionnés à l'hôpital ou en ville, pour l'un d'entre elles. Ils recherchent l'exposition au nirsévimab par rapport à des témoins qui n'ont pas la bronchiolite à VRS.

M. CASALEGNO.- Oui, pour les études observationnelles, tout à fait.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, donc ce n'était pas l'hospitalisation qui était le critère de jugement. C'était l'infection à VRS.

M. CASALEGNO.- Je parlais sur le principe. Pour réagir sur « l'incidence est faible ». Non, l'hospitalisation de cette pathologie n'est pas faible. Après, dans cette étude, on est d'accord sur la partie méthodologique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le chiffre qu'on a, c'est tout de même 0,6 % et 1 %, ce n'est pas 6 %, ce que vous dites.

M. CASALEGNO.- 1,5 % sur l'année. Mais, ces études épidémiologiques ont été faites sur plusieurs années et elles sont cohérentes avec les pays européens, ce sont les chiffres. Dans

cette étude, ils ont peut-être ce chiffre. Une fois de plus, 1 % d'hospitalisation, ce n'est pas rien. C'est pour cela qu'on en est là.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Je voulais justement demander à Sylvie son avis sur les données que vous avez, au moins Olivier l'a mentionné, mais je crois aussi toi, Jean-Sébastien. La modélisation de Pasteur qui montre une réduction de 5 800 ou 6 000 hospitalisations, ce n'est pas rien, et sur les données de Santé publique France, qu'en penses-tu, Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Ça fait des hypothèses, ces modèles. C'est fait pour utiliser des données, pour *fiter*, pour essayer d'évaluer l'impact du traitement sur la réduction des hospitalisations, mais en supposant. Il y a des hypothèses déterministes qui sont liées, par exemple, à la durée de la contagiosité, à la durée de la protection. D'ailleurs, c'est ce qu'ils discutent eux-mêmes, si ces chiffres sont relativement cohérents, effectivement, cela nous donne une quantification de l'impact de la prise en compte du traitement, si l'efficacité est estimée à 70 %.

Ils insistent surtout sur le fait qu'il n'y a pas de données par classe d'âge, ils n'ont utilisé que des données des maternités. Ils ont extrapolé un peu ce qui peut se passer après ni sur la prise exacte de nirsévimab selon l'âge de l'enfant. Ce qui m'a gênée, c'est ce que je vous disais tout à l'heure, c'est comment on prend en compte le facteur social d'accès au nirsévimab dans ces études, et notamment ce que j'appelle la pression de l'exposition. Je ne comprends pas pourquoi on ne prend pas en compte la taille de la fratrie, par exemple. Il me semble que le risque d'infecter un nourrisson dépend aussi du milieu familial, et notamment d'où il est situé, de ses conditions de vie, mais également du nombre d'enfants qui tournent autour.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Olivier.

M. ROMAIN. - Sur 700 000 naissances, il y a 480 000 cas par an en France et 35 000 hospitalisations et 13 décès. C'est tout de même énorme et cela progresse d'année en année. Ce n'est pas juste une année. Quand on fait de 2010 à 2018, on voit qu'on est passé de 1,3 à 2,4 pour 1 000 personnes par mois chez les enfants de moins de 5 ans. Cela concerne tous les âges de VRS. C'est grave chez les tout-petits, chez les personnes âgées, mais cela existe partout. Tout le monde peut être porteur de VRS, un adulte, un grand-enfant. Les otites moyennes aiguës et les pneumonies à pneumocoques font partie des complications du VRS.

Je ne vous ai pas montré, parce que je n'avais pas le temps, mais comment on peut faire pour prédire quel enfant fera une forme sévère, oxygénodépendante et pourquoi on l'hospitalise ? C'était votre question, madame, pour savoir pourquoi ils étaient hospitalisés. Les tout-petits, on les hospitalise parce qu'ils font des apnées et s'ils ne sont pas hospitalisés, il faut une mort inattendue du nourrisson. Il y a combien de morts inattendues cette année ? Trois ou quatre qu'on aurait pu éviter s'ils avaient eu le BEYFORTUS. En plus des 13 décès, il y a des morts inattendues. Les tout-petits, de moins de quatre à six semaines, on les hospitalise pour ne pas qu'ils fassent d'apnées. En pleine phase d'épidémie, à l'hôpital à côté de chez moi, au cabinet, on ne peut pas hospitaliser tout le monde, donc ils repartent chez eux et on serre les fesses.

Ceux qui sont hospitalisés, difficile de savoir qui aura besoin d'oxygène. On peut quantifier la quantité alimentaire prise à la maison, et dès qu'ils prennent moins de la moitié de leur ration, on sait qu'a priori, ils obtiennent une saturation basse, ils vont avoir besoin d'oxygène. Mais juste un peu de lunettes dans un service de pédiatrie générale, ou des lunettes à haut débit en OPTIFLOW, comme certains services de pédiatrie générale ont, ou une vraie pression positive continue, une ventilation non invasive, et c'est ceux-là qui vont en réanimation ou en unité de soins intensifs. Parce qu'il n'y a pas de médicaments, il n'y a pas de traitement. On peut juste leur donner de l'oxygène ou leur donner une pression positive qui élargit la pression résiduelle en fin d'expiration et leur permet de favoriser les échanges.

Troisièmement, l'étude ENVIE est multivariée, une régression logistique, modèle ajusté avec les facteurs socioéconomiques. Justement, cela a été fait. Toutes les modifications, là, je vous ai mis qu'une partie, mais toute cette étude, qui est dans le *New England* de juillet, est très détaillée. Dans tous les sens, ils ont fait des tests de sensibilité, des analyses, etc.

Ce que je ne vous ai pas mis, parce que je les ai eus après par les auteurs, c'est pour les moins de 29 semaines, il y a eu très peu d'inclus, 6 enfants hospitalisés de moins de 29 semaines. Il y a eu deux cas qui étaient une bronchiolite à VRS positive dans le cas, et aucun n'avait reçu le BEYFORTUS chez les moins de 29 semaines. Il y a eu quatre témoins qui étaient à l'hôpital à 29 semaines pour autre chose et eux, trois sur quatre avaient reçu le BEYFORTUS. Ils avaient échappé à la bronchiolite.

Quatrièmement, l'étude de droite est complètement en ville. C'est la seule étude au monde qui montre que cela diminue les consultations en ville, puisque 80 %, comme vous le disiez, des bronchiolites sont dues au VRS. Les autres bronchiolites, c'était un test cas négatif, donc cas bronchiolite VRS positif et bronchiolite VRS négatif. C'est là où on a cette *effectiveness*, effectivement, c'est une réduction de risque de 79 %. Si on diminue de 80 % toutes les études, les 80 % de bronchiolites à VRS, il restera les 20 % de bronchiolites. Vous avez vu dans la première diapositive que quand il n'y a pas de VRS, c'est beaucoup moins grave. Il y a beaucoup moins souvent besoin d'oxygène. C'est le VRS qui est grave, ce n'est pas la bronchiolite, c'est le VRS. Dans ce cas, on arrive à diminuer énormément le nombre d'enfants.

Chez les prématurés, sur les 32 cas bronchiolites VRS positif, un seul avait bénéficié du BEYFORTUS. Sur les 33 cas bronchiolites à autre chose, qui est moins sévère et il y en aura de moins en moins, il y en avait sept, donc 21 %. C'est tout de même très significatif.

Enfin, cinquièmement, les effets indésirables, il y en a, mais comme le placebo, dans toutes les études forcément, on a un peu mal à la cuisse et on risque d'avoir un peu de fièvre après, mais c'est mieux que d'aller à l'hôpital avec un VRS.

Les tests rapides, je suis désolé, ce sont des tests antigéniques. Il y a une excellente sensibilité, une excellente spécificité comparée à la PCR en temps réel. C'est très fiable. Quand c'est 96 %, ce n'est jamais 100 % en médecine. Les tests de gorge de streptococcus, c'est 96 % aussi. Les études sont faites à l'hôpital et en ville, c'est tout à fait fiable.

Les facteurs socioéconomiques, vous avez vu dans l'étude ENVIE, cela a été pris en compte.

Dernièrement, pour le problème socioéconomique, je me réjouis du décret que le Premier ministre démissionnaire a pris vendredi dernier, pour autoriser les PMI à commander le BEYFORTUS et pouvoir vacciner, justement, toutes ces populations qui n'ont pas accès aux vaccins ou à qui on ne l'a pas proposé à la maternité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Dominique Trégourès.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- Bonjour, merci. Je voulais savoir s'il faut respecter un délai entre les autres injections des vaccins obligatoires pour les nourrissons, ou peut-on le faire en même temps ?

M. ROMAIN.- Aucun délai. L'idéal c'est que ce soit fait à la maternité pour tous ceux qui naissent à partir de maintenant. Ceux qui sont nés avant ou qui écarteront à la maternité, on les fait dès qu'on peut. Moi, je fais l'ordonnance tout de suite. On voit en général à huit jours les enfants. Je fais l'ordonnance et dès la fois d'après, on les voit. Pour le moment on a le temps, parce que l'épidémie n'a pas encore commencé, elle commence en général mi-novembre ou début novembre. Quand ce sera le pic de l'épidémie, on fera revenir les enfants juste pour l'injection de BEYFORTUS, mais on peut faire en même temps BEYFORTUS, l'hexavalent, le vaccin à pneumocoque, etc.

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

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je reviens sur les hospitalisations. A-t-il été différencié les hospitalisations de plus de 24 heures des hospitalisations de moins de 24 heures qui sont en gros les passages aux urgences, parce que ce n'est pas la même chose en termes d'impact qu'une « simple consultation aux urgences » voire une nuit au lit porte, et une hospitalisation réelle ? Dans l'incidence, faites-vous la différence entre les deux ? Merci.

M. ROMAIN.- Dans l'étude HARMONIE, il y a deux enfants du groupe BEYFORTUS inférieur à 0,1 % qui ont eu une durée de six jours et dix 0,2 % du groupe sans BEYFORTUS qui ont été admis en USI pour une durée de six jours. Si on fait la durée, six jours vraiment pour faire le calcul de cela. Ce n'est pas juste le passage aux urgences et le retour. Les données de la modélisation de Pasteur, c'est après passage aux urgences, les enfants qui ont été admis.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Sébastien ?

M. CASALEGNO.- Oui, je confirme. C'est optimisation après passage aux urgences. La différence est bien faite.

Juste une remarque sur la fratrie, c'est une très bonne question, c'est vraiment un facteur de risque très important, mais c'est que les données ne sont pas disponibles. Les études qui ont été faites là ont énormément de mérite, puisqu'elles ont été montées avec la plus grande diligence. En plus, les données de BEYFORTUS n'étaient pas simples à savoir qui était immunisé ou pas. C'est pour cela qu'il a fallu passer par exemple cette modélisation à partir des données

de surveillance. Si on avait eu une cohorte avec un identifiant qui a reçu BEYFORTUS ou pas, effectivement, on a quelque chose de plus propre. Espérons que cette prochaine saison, on puisse le faire.

Pour les facteurs socioéconomiques, ce qui a été rapporté, c'est les doses de 100 milligrammes par Epi-PHARE, c'est-à-dire que ce sont des doses pour les gens qui devaient aller en pharmacie et avoir une prescription. Après, il y a eu des énormes inégalités. Je ne sais pas si sur les doses prescrites en maternité dès la naissance, c'est la même chose. Par contre, c'est un point hyper important, parce qu'effectivement, on ne voudrait pas se retrouver avec les gens qui en ont moins besoin, même si on en a tous besoin, et le plus de doses, et que les autres ne soient pas informés, n'acceptent pas. Je rejoins tout à fait ce point, et il faut l'explorer plus tout à fait, c'est sûr. Surtout le taux résiduel, il y a une partie des gens qui n'auront pas le BEYFORTUS, quels seront-ils ? Ce sont les gens qui ont pas des de risque, problèmes de langue, etc. Il faut continuer à le travailler. Je suis d'accord.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Merci pour vos topos, merci pour vos réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Dr Jean-Sébastien Casalegno et Dr Olivier Romain quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions résiduelles ? La cheffe de projet ou Thierno, avez-vous des éléments à rajouter ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non.

Une cheffe de projet pour la HAS - Non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- A priori, on attendait un peu la discussion qu'il y aurait avec les experts, qui était tout de même très intéressante, je trouve. On n'avait pas vraiment penché. On évoquait le maintien de l'évaluation précédente. On a eu des éléments qui étaient certains factuels, d'autres pas. Je pense tout de même que ces éléments de modélisation et de données de vie réelle sont particulièrement importants pour un produit qui vient d'avoir une première application, finalement. Les données épidémiologiques, on est obligé de les relativiser. Je vais vous laisser à votre libre choix. La revendication du laboratoire c'est ISP, SMR important ASMR III. Pour mémoire, on avait mis auparavant SMR modéré et une ASMR V pour la population non à risque. Pour la population à risque, celle qui répond aussi aux indications de SYNAGIS, on avait mis une ASMR IV. C'est cela ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Non, c'est l'inverse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, excusez-moi. On avait mis une ASMR V pour ceux qui étaient éligibles à SYNAGIS et une ASMR IV pour ceux qui n'étaient pas éligibles à SYNAGIS. Merci. Pour mémoire, l'évaluation d'ABRYSVO était finalement comparable dans la population non éligible au SYNAGIS.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ne faut-il pas discuter plutôt d'un alignement sur ABRYSSVO en nous rappelant les données qu'il y avait par rapport à nirsévimab parce que je ne suis pas sûre qu'on avait tout à fait le même niveau de preuve ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, mais cela me gêne un peu d'aligner un vaccin et un anticorps. Même si la finalité est un peu la même, l'approche est tout de même vraiment totalement différente. C'est le terme alignement qui me gêne. Je suis d'accord avec ton raisonnement, Sylvie, mais pas trop sur le mot. Jean-Christophe.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- En réalité, je suis un peu perturbé par la valorisation SMR faible ou modéré pour quelque chose qui a tout de même transformé la situation. C'est vrai que le nombre d'enfants qui décèdent est relativement faible, sauf dans les populations à risque, mais le gain est tout de même absolument considérable. On a une convergence de données, certes, qui peuvent être critiquées et je remercie beaucoup Sylvie Chevret de pointer du doigt le côté méthodologique, mais on ne peut pas rester avec un SMR faible, modéré. Pourquoi pas important ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je te rejoins, Jean-Christophe. Peut-être que Sylvie veut rebondir là-dessus ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour cela que j'aimerais bien qu'on nous rappelle pourquoi ABRYSSVO a eu un SMR modéré à ce moment-là.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Je crois que c'est peut-être par rapport à un des critères du SMR, qui est la gravité de la pathologie, quelle que soit sa prévalence. Mais cela a compté dans le nivellement du service médical rendu de BEYFORTUS, comme d'ABRYSSVO.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ce que je voulais souligner, même si effectivement, chez certains enfants, cela se termine mal, globalement, sur l'ensemble des enfants d'une génération qui naît en maternité, on ne peut pas dire que cela soit grave.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Là, franchement, en tant que pédiatre, je ne peux pas entendre ça. C'est typiquement une maladie extrêmement hétérogène. Il y a des formes gravissimes et, comme l'a appelé Olivier Romain à juste titre, c'est responsable de morts subites.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce que je veux dire, c'est que le niveau de risque est tout de même très faible, 0,6 % de maladie. Je ne parle pas d'hospitalisation.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- On ne parle pas uniquement de la mortalité dans cette pathologie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a les séquelles aussi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais le nourrisson qui naît, il a une probabilité d'être infecté par le VRS qui n'est pas élevé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, ça je suis d'accord.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, je ne suis pas d'accord. 30 % des nourrissons tout venant qui naissent vont attraper le VRS. Cela va-t-il être une forme grave ou pas ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Alors pourquoi dans ces études, il y en a 1 % dans le groupe ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- d'hospitalisés.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, cela montre la gravité, le faible risque de conduire à une maladie grave.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est ce que je voulais dire. C'est aussi pour cela que sur ABRYVO, on a mis un SMR modéré. Si on met maintenant aujourd'hui sur BEYFORTUS, il va falloir réévaluer ABRYVO, non ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Mais pourquoi pas.

M. DIATTA, pour la HAS.- Le SYNAGIS aussi, il faut tenir compte de l'évaluation de SYNAGIS parce que c'est le premier anticorps qui a eu l'AMM pour les enfants ayant des facteurs de risque. Lui avait un SMR faible et une ASMR de niveau IV. Là, pour la population à risque et éligible au SYNAGIS, vous aviez donné un SMR faible puisqu'on n'a pas eu de démonstration de supériorité par rapport au SYNAGIS dans les essais cliniques. En termes de tolérance, cela ne fait pas mieux non plus.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La tolérance est moins bonne que SYNAGIS dans l'étude MEDLEY. Il y a une moins bonne tolérance dans le groupe BEYFORTUS que dans le groupe SYNAGIS.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est étonnant parce que c'est cinq injections versus...

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est étonnant, mais il n'y a plus d'événements indésirables dans le groupe BEYFORTUS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Thierno, le IV pour le SYNAGIS, c'était 4 par rapport à quoi ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Versus rien, parce que c'était le premier. Au départ, le SYNAGIS avait obtenu un SMR modéré et une ASMR de niveau III. C'était la première évaluation de la Commission, on n'était pas là, c'était en 2003. Après, la Commission avait demandé des données de suivi en vie réelle, qui n'étaient pas satisfaisantes, donc ils ont dégradé le SMR de modéré à faible et l'ASMR de III à IV. C'est l'évaluation du SYNAGIS.

Comme c'est pratiquement les mêmes laboratoires qui développent ces médicaments, on aurait pu s'attendre à une étude comparative en thème d'efficacité versus le SYNAGIS, qui est

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2 ans) (CT-21050)

Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2 ans) - (CT-21050)

le comparateur dans la population à risque. Là, on n'a pas de données. C'est l'étude MEDLEY, mais c'est une étude de tolérance. En termes d'efficacité, quand on regarde les incidences des infections, il n'y a pas de différence dans les deux groupes. Comme le souligne Étienne, en termes de tolérance, il y a même plus d'événements indésirables graves dans le groupe BEYFORTUS que dans le groupe SYNAGIS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, Hugues et Élisabeth. Ensuite, on votera. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir si finalement cette réévaluation se faisait du fait de données qui confortaient l'efficacité sur les hospitalisations et les formes graves. C'était cela, ou non ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, j'ai compris que c'était du fait de données nouvelles

Un membre de la CT.- Qui vont toutes dans le même sens.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais ce sont des études qui ont été faites de manière institutionnelle. Ce n'est pas le laboratoire qui les a faites, premièrement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Deuxièmement, c'est l'étude MUSIC, surtout, qui est nouvelle pour moi chez les immunodéprimés. Là encore je n'en ai pas parlé, parce que je n'ai parlé que des études observationnelles, mais ce qui m'a frappée dans cette étude, c'est qu'il rapporte tout de même 771 événements indésirables chez 84 enfants, et sur les 771 événements indésirables, ils n'en rapportent que 6 qui sont liés au traitement. Cela m'a semblé étonnant, cette différence. Je me suis demandé comment l'imputabilité avait été évaluée aussi dans une étude qui est en ouvert, mono-bras.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils ont beaucoup de raisons d'avoir des effets indésirables. Élisabeth ?

M^{me} le Pr ASCHANGUL, membre de la CT.- Ce que je voulais dire, c'était que les études fournies que nous avons regardées, ce sont des études qui effectivement évaluent les critères principaux de jugement, c'est la tolérance souvent, mais quand ce n'est pas la tolérance, c'est l'efficacité sur l'hospitalisation, cela ne sort pas. Sur les formes graves, cela a une efficacité, mais avec un nombre d'événements qui n'est tout de même pas très élevé par rapport au nombre de patients dans les groupes. Mais tout le reste n'est pas montré et c'est pour cela que ce dossier est compliqué, je trouve, c'est-à-dire que toutes les complications non graves qui n'ont pas été évaluées, qui sont essentiellement en ville, c'est-à-dire les otites, c'est-à-dire les surinfections bactériennes, etc. On sent bien que le médicament peut avoir un grand intérêt. Le seul problème, c'est qu'on n'en a pas la démonstration complète dans le dossier pour mettre un SMR important, à mon sens.

C'est cela aussi le problème, c'est que les experts pédiatres rapportent tous des choses qui sont probablement tout à fait réelles et qui sont extrêmement importantes pour ces

épidémies à VRS qui touchent beaucoup d'enfants et beaucoup d'adultes aussi d'ailleurs, mais on n'a pas les données aujourd'hui. C'est pour cela, Jean-Christophe, que pour mettre un SMR important, ça va être plus compliqué. Je vois les choses comme cela.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- En tout cas, l'intérêt de santé publique ne se discute pas, c'est sûr.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, vous avez donné un ISP déjà.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, on va le redoubler.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Écoutez, je vous propose de voter. On va peut-être passer directement à ISP, SMR et ASMR, et non pas à maintien ou pas maintien, parce que cela va prolonger bêtement.

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous séparez les deux populations, Pierre ?

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Oui, pareil, comme on avait fait initialement. Dans l'ordre, on va faire d'abord tout venant, et en deuxième, la population commune avec SYNAGIS, c'est-à-dire ceux qui sont à risque.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut revoir le vote antérieur ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était ISP dans les deux cas. On laisse la diapositive pendant le vote, c'est peut-être mieux que la diapositive du vote. On va faire dans l'autre sens. On va faire le même ordre que sur la diapositive, c'est-à-dire qu'on va commencer par la population éligible au SYNAGIS.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Pardonnez-moi, mais il a été dit clairement que le SYNAGIS allait tomber du fait du BEYFORTUS.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais on ne peut pas voter là-dessus, Jean-Christophe.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Non, je ne vous dis pas le contraire, mais la population éligible au SYNAGIS va tomber.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est tout de même une population à part. C'est la population des enfants à risque qui a été bien définie et pour lesquels les résultats sont tout de même spécifiques. On vient de les voir.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Certes, mais cette population éligible au SYNAGIS, on devrait dire « éligible au BEYFORTUS », c'est-à-dire que la population à risque, des prématurés.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce sera au choix des prescripteurs ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ça. Et dans le BEYFORTUS, il y a deux groupes. Il y a l'enfant lambda et l'enfant à risque.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2 ans) (CT-21050)

Examen - Extension d'indication - BEYFORTUS 100 mg (VRS de 0 à 2 ans) - (CT-21050)

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. C'est la raison pour laquelle j'aurais préféré « population à risque éligible au BEYFORTUS et population non à risque ».

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on pourrait dire comme cela. C'est vrai que cela a été évalué aussi par rapport à SYNAGIS qui existait déjà, mais tu as raison, ce serait plus correct.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ce qu'on venait dire, Jean-Christophe.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je ne comprends plus sur quoi on vote. Cela m'a introduit la confusion parfaite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ne rajoutons pas de commentaires, ce qui est affiché est compréhensible.

M. Le Dr LACOIN, membre de la CT.- Il y en a qui ne voient pas ce qui est affiché, Pierre. Ce serait bien de le redire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Vous votez l'ISP, le SMR et l'ASMR pour, premièrement, la population à risque éligible au SYNAGIS ensuite pour la population non à risque, non éligible au SYNAGIS. On peut y aller, Stéphanie.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 17 votants. Pour l'ISP, pour la population à risque éligible au SYNAGIS : ISP, 17 voix pour, 13 voix pour modéré, 3 voix pour important, 1 voix pour faible, 13 voix pour l'ASMR de niveau IV, 5 voix pour le niveau V, 1 voix pour le niveau III, et concernant la population non à risque, non éligible, ISP, 17 voix après, SMR, modéré 14 voix, 3 voix pour important et pour l'ASMR, 16 voix pour le niveau IV et 1 voix pour le niveau III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si je comprends bien, c'est le modéré, IV pour les deux. SMR et ISP, très bien. On ne va pas s'attarder plus. Merci à vous tous. C'était compliqué, mais intéressant.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

dans le temps, 16

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