



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 octobre 2024

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

Commission de Transparence

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

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

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

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On passe à BEYFORTUS, s'il vous plaît.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je vais faire rentrer le laboratoire. Madame Mari ne peut pas assister à l'examen de ce dossier étant donné ses liens.

(Le Dr Pauline de Mari, le Pr Christèle Gras-Le Guen, le Pr Naïm Ouldali et le Pr Loïc de Pontual rejoignent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Mesdames et Messieurs de Sanofi. Nous sommes désolés du retard que nous avons pris par rapport à l'évaluation prévue avant. Nous allons procéder à l'audition concernant votre médicament BEYFORTUS. C'est notre cheffe de projet, qui va présenter le dossier. Vous disposerez d'un quart d'heure pour une présentation précise, puis nous aurons dix minutes pour vous poser des questions, s'il y en a, ce que je pense probable. Nous pouvons commencer.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, nous écoutons le laboratoire Sanofi dans le cadre d'une audition pour leur produit BEYFORTUS. Ce dernier a été évalué par la CT au mois de septembre, à la fois pour une extension d'indication chez 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, et pour un examen à l'initiative de la CT sur l'indication des nouveau-nés et nourissons pendant leur première saison de VRS.

Suite à cet examen, vous aviez attribué un SMR modéré, une ASMR IV et un ISP.

Je passe la parole au laboratoire pour sa présentation.

M^{me} DE MARI.- Bonjour. Je suis responsable médicale vaccin pédiatrique chez Sanofi. Je suis accompagnée de trois experts pédiatres : le professeur Christèle Gras-Le Guen qui reviendra sur les données de sévérité de la bronchiolite à VRS, le professeur Naïm Ouldali qui parlera du rapport efficacité et effets indésirables du nirsévimab, enfin le professeur Loïc de Pontual qui abordera l'importance de l'équité d'accès au nirsévimab.

L'objet de l'audition aujourd'hui s'inscrit dans un contexte de réévaluation de BEYFORTUS suite à sa première année de commercialisation en France et dans le monde, et suite à la demande de la HAS de fournir l'analyse finale à un an de l'étude Harmonie ainsi que toutes

nouvelles données sur le nirsévimab, dont les données en vie réelle après sa première année d'utilisation.

Il s'agit plus spécifiquement d'une demande de modification du projet d'avis de la Commission de la Transparence sur le niveau de SMR, de modéré à important, en s'appuyant sur l'ensemble des données qui vont être exposées par les trois experts pédiatres. Ces données concernent la gravité des bronchiolites à VRS ; le rapport efficacité/effets indésirables important, qui a été par ailleurs bien démontré avec les études en vie réelle soumises dans le cadre de cette réévaluation ; enfin la nécessité de pouvoir appliquer concrètement la campagne d'immunisation du ministère de la Santé et de l'Accès aux soins, comme elle est présentée ci-dessous. Pour rappel, elle concerne l'ensemble des enfants qui vont entrer dans leur première saison épidémique de bronchiolites à VRS, que ce soit les enfants nés avant la saison, qui peuvent être protégés en ville avec BEYFORTUS, ou les enfants nés pendant la saison du VRS, qui peuvent être protégés dès leur séjour en maternité.

Je laisse la parole au Professeur Christèle Gras-Le Guen.

M^{me} GRAS-LE GUEN. - Merci beaucoup. Bonjour à toutes et à tous. Je suis professeure de pédiatrie au CHU de Nantes où je dirige les urgences pédiatriques, un endroit où la bronchiolite arrive tous les hivers. Je dirige aussi le service de pédiatrie générale. J'ai été présidente de la société française de pédiatrie pendant la période Covid et j'ai eu l'honneur de présider les assises de la santé de l'enfant qui ont été mises en place suite à l'épidémie particulièrement sévère de l'hiver 2022-2023.

Je vais vous commenter les quelques chiffres que nous avons prévu. Je tenais à témoigner en tant qu'acteur de ces périodes épidémiques depuis maintenant une trentaine d'années, de la gravité de cette maladie qui n'est pas du tout modérée. Elle concerne, à l'hiver 2022-2023, près de 95 000 enfants qui sont admis dans les urgences. Ce sont les chiffres de Santé publique France, qui correspondent à plus de 15 % des enfants admis sur cette période de l'année. Parmi ces très nombreux enfants, vous voyez que jusqu'à 35 % d'entre eux vont être admis en hospitalisation après le passage, ce qui fait près de 35 000 hospitalisations sur cette période hivernale. Parmi eux, un chiffre tout à fait impressionnant : plus de 2 000 admissions en soins intensifs, en soins critiques, qui saturent totalement nos services sur cette période de l'année. Vous voyez que sur ces chiffres, les données sont tronquées à la semaine 8 de février, et on peut probablement encore un peu les élargir.

Et que l'on sait, c'est que les bronchiolites sont responsables d'un chaos dans le système de santé français. Elles sont causées pour 80 % d'entre elles par le VRS et concernent avant tout des enfants tout-venant, des enfants qui vont bien, qui n'ont pas de pathologie sous-jacente, mais qui sont jeunes, on va y revenir. Ce sont des situations qui sont excessivement anxiogènes pour les nourrissons, qui cherchent leur air pendant plusieurs jours, pour les familles qui sont totalement désorganisées, en particulier le reste des fratries, et des allaitements qui peinent à se mettre en route puisqu'il s'agit encore une fois d'enfants très petits. Comme je l'ai déjà mentionné, toutes les structures sanitaires pédiatriques sont mises

en tension, que ce soit à l'hôpital, mais aussi en soins primaires où l'ensemble du système est désorganisé.

Je tenais à insister auprès de vous quant à la nature des enfants qui sont affectés tous les ans et qui sont spécifiquement des enfants de moins d'un an. Vous voyez ici la saison 2022-2023 le nombre de passages pour bronchiolites en hospitalisation, en fonction des classes d'âge. Ce que l'on voit, c'est que si 77 % des hospitalisés ont moins de six mois sur cette période épidémique, c'est 80 % des admissions en soins intensifs qui ont moins de six mois. Vous voyez que la population des moins de trois mois, c'est 59 % des admissions en soins intensifs, ce qui est tout à fait considérable. Les moins de trois mois sont à l'évidence les plus à risque de forme grave.

Concernant le poids de la bronchiolite dans l'hospitalisation, vous avez la figure en haut qui atteste du pourcentage d'hospitalisation pour cause de bronchiolites parmi les hospitalisations conventionnelles. Vous voyez que la courbe qui est la plus élevée est celle de la saison 2022-2023. On va jusqu'à 70 % des hospitalisations sur cette période qui sont en lien avec la bronchiolite. La figure en dessous concerne les soins critiques. Trois quarts des patients admis en soins critiques sur cette période sont des patients bronchiolites, ce qui sature le système de soins pour d'autres enfants qui sont en attente de prise en charge et qui sont différés et décalés dans le temps.

Je vous remercie pour votre attention, et j'impose la parole au Professeur Ouldali.

M. OULDALI.- Bonjour à tous, je suis professeur de pédiatrie dans le service de pédiatrie générale à l'hôpital Robert-Debré à Paris. Comme le Professeur Gras-Le Guen et le Professeur Loïc de Pontual, je n'ai pas de lien d'intérêt avec le laboratoire Sanofi.

Je vais vous présenter brièvement les principaux résultats d'études pré et post-AMM en termes d'efficacité, ainsi qu'un point sur la tolérance. Pour les études pré-AMM, nous voulions rappeler les principales études réalisées. La première est une phase IIb effectuée chez des nourrissons nés prématurés. Après avoir inclus 1 500 nourrissons, elle a montré une efficacité de 78 % dans la prévention des hospitalisations pour infections respiratoires basses.

Suite à cette première étude phase IIb, une étude phase III appelée Mélodie a été conduite chez des nourrissons nés après 35 semaines d'aménorrhée, donc essentiellement des nourrissons nés à terme. Cette étude a inclus également 1 500 nourrissons et montré une efficacité de 62 % dans la prévention des hospitalisations pour infections respiratoires basses à VRS. Je précise que cette étude a dû être arrêtée prématurément en raison de la pandémie.

Comme vous l'avez noté précédemment, l'intervalle de confiance inclut la borne de zéro, ce qui rend ce chiffre non significatif. Dans ce contexte, trois réponses ont été apportées. La première est la poursuite de cette étude avec une analyse post hoc réalisée après avoir inclus 3 000 enfants. On retrouve alors un chiffre d'efficacité similaire à celui de la première étude phase IIb : soit environ 76,8 % d'efficacité dans la prévention des hospitalisations pour infection respiratoire basse à VRS.

Commission de Transparence

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

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

Le deuxième élément est une méta-analyse basée sur l'étude Mélodie plus l'étude phase IIb qui confirme un chiffre d'efficacité superposable toujours pour les hospitalisations.

Enfin, le troisième élément, c'est une nouvelle étude pragmatique incluant plus du tiers des nourrissons en France afin d'évaluer son impact sur le système français. Plus de 8 000 nourrissons ont été inclus montrant un taux d'efficacité de 83 %, très proche des chiffres précédents dans la prévention des hospitalisations pour infections respiratoires basses à VRS.

Ceci résume les études effectuées en pré-AMM.

Passons maintenant aux études post-AMM. Le produit ayant été implémenté pour la première fois l'année dernière, et je vous présente les principales études post-AMM. La première grande enquête menée concerne les services de réanimation, où la grosse majorité des services de réanimation de France ont participé à cette étude multicentrique, de type cas témoins appariés financement académique. Près de 300 nourrissons ont été inclus. Le chiffre d'efficacité dans la prévention de l'hospitalisation pour bronchiolites à VRS en réanimation en soins critiques est de 76 %.

Deux études effectuées en hospitalisation conventionnelle, une en France, une aux Etats-Unis, toutes les deux étaient multicentriques, un cas témoins appariés et l'autre test négatif *design*. La première a inclus 1 000 nourrissons, la deuxième 700 nourrissons. Le critère de jugement principal est superposable bronchiolites à VRS chez l'enfant de moins d'un an hospitalisé, et vous voyez les chiffres d'efficacité qui sont de 83 et 90 %.

Et enfin, le dernier point qui me paraît vraiment important, c'est l'efficacité en ambulatoire. Là, c'est la seule étude pour l'instant disponible et qui est effectuée également en France : même design, multicentrique, test négatif *design*, près de 900 nourrissons inclus. On retrouve un chiffre d'efficacité de 80 % dans la prévention des bronchiolites à VRS, cette fois-ci en ambulatoire.

L'élément qui me paraît important à souligner quand on regarde l'ensemble de ces études, c'est le nombre important d'études en post-AMM. Je rappelle que le produit est implémenté depuis un an et que nous avons déjà, au bout d'un an, près de dix études post-AMM. La plupart sont pour évaluer l'efficacité en termes d'hospitalisation, mais on voit que ce n'est pas uniquement le cas.

Insiste sur les méthodologies assez variées employées : on a à la fois les essais randomisés et méta-analyse d'essais randomisés en pré-AMM et les études de type cas témoins ou test négatif *design* en post-AMM. Malgré l'hétérogénéité des méthodologies employées, on voit que les résultats sont parfaitement homogènes en matière de prévention d'hospitalisation pour infection à VRS avec des chiffres d'efficacité qui sont de l'ordre de 75 à 90 %, comme vous l'avez vu, que l'on prenne les études pré ou post-AMM. Selon une modélisation de l'institut Pasteur, cela revient à prévenir une hospitalisation pour 39 doses administrées, dont vous avez l'intervalle de confiance sous les yeux.

Je précise également qu'un rapport de l'ANSM a été publié très récemment, suite aux 200 000 doses qui ont été administrées en France. Le rapport de profil de sécurité est excellent et confirmé en France, suite à ces 200 000 doses qui ont été administrées.

C'était les éléments qui me paraissaient les plus importants en termes d'efficacité, de tolérance. Je laisse la parole désormais au Professeur Loïc de Pontual pour les aspects stratégiques d'implémentation du produit.

M. DE PONTUAL.- Bonjour, je suis chef de service de pédiatrie à l'hôpital Jean-Bernier, à Bondy, des hôpitaux universitaires Paris Seine-Saint-Denis. Je n'ai aucun lien d'intérêt avec Sanofi ni aucun autre laboratoire pharmaceutique. J'interviens dans cette audition du fait de mon expérience de terrain, mais également du fait de mon intérêt pour la prévention et les stratégies de santé. J'ai été pilote de l'axe prévention des assises de santé de l'enfant et m'intéresse particulièrement aux stratégies de prévention des maladies infectieuses.

En ce qui concerne la prévention de la bronchiolite aiguë, de façon générale, mais encore plus avec le nirsévimab, il faut savoir que tout se joue vraiment dans la période périnatale. Les stratégies de prévention doivent être données dès les consultations prénatales, et on sait que l'acceptabilité est très corrélée à la qualité de l'information, mais aussi à sa précocité, en anténatal, avant la naissance du bébé. Tout cela parce que les contaminations dans le premier mois de vie se font très tôt à la sortie de la maternité, parfois dans les tout premiers jours après la sortie de la maternité.

Par ailleurs, l'accès à l'immunisation est beaucoup plus complexe après la sortie, en postnatal, du fait à la fois d'une disponibilité très limitée de créneaux de consultation avant le mois de vie, créneaux de consultation pour les médecins traitants, les sages-femmes, la PMI, mais aussi des délais d'inscription du nouveau-né sur la carte vitale des parents qui retardent le démarrage de l'immunisation.

L'immunisation en maternité réduit les inégalités sociales de santé, comme les premières données d'EPI-PHARE l'ont bien montré, avec un parcours beaucoup plus simple en maternité et un programme de prévention qui peut être universel. La nécessité de disposer d'un nirsévimab à la maternité pour tous les établissements de santé, comme cela a été le cas l'an dernier et cette année, nous paraît vraiment indispensable. Cela nécessite l'inscription d'un nirsévimab dans la liste en sus. Un retour en arrière nous paraît vraiment impensable. Retour en arrière signifierait que le nirsévimab ne serait plus disponible en maternité du fait d'un désengagement des établissements de santé.

Pourquoi ? Parce que le pari a été largement gagné en termes d'efficacité, on vous l'a montré en 2023-2024, mais probablement également cette année. Également du fait d'une très forte acceptation des familles, avec plus de 85 % d'acceptation, et d'une très forte motivation des professionnels de santé, des pédiatres, des sages-femmes, des médecins généralistes, mais aussi des pharmaciens. La motivation a été très forte dans cette campagne.

Par ailleurs, il n'existe aucune alternative pour les enfants nés avant la période épidémique et ceux dont les mères ne choisiront pas la vaccination. Pour toutes ces raisons, un SMR important nous paraît essentiel pour le nirsévimab.

M^{me} DE MARI.- Pour conclure, étant donné la gravité de l'affection, puisque la bronchiolite à VRS représente la première cause d'hospitalisation pédiatrique pendant la période épidémique, et du rapport efficacité/effets indésirables important du nirsévimab, avec une efficacité de l'ordre de 80 % sur la réduction des hospitalisations, qui a été démontrée au cours du développement clinique et confirmée par plus de dix études en vie réelle, le bon profil de sécurité de nirsévimab a été confirmé par l'ANSM suite à sa première année d'utilisation en France. Et étant donné l'absence d'alternative pour les enfants nés avant la période épidémique, nous sollicitons un SMR important dans l'indication de l'autorisation mise sur le marché de nirsévimab.

Je vous remercie.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup. Jean-Christophe Lega.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci à vous. Je voulais avoir confirmation que l'extension de l'essai que vous avez évoquée, Mélodie, n'a pas été incluse dans le dossier. J'ai regardé votre référence qui correspond à l'article dans le *New England*, ce qui me paraît extrêmement court pour un essai. Il y a des chiffres, effectivement, qui sont évidemment congruents à ce que vous produisez. Pourquoi n'a-t-on pas cette extension de l'inclusion des patients dans le dossier ? Peut-on le confirmer et pourquoi ?

M^{me} DE MARI.- On a vérifié. Normalement, elle a été incluse lors du premier dossier. Elle est également présente dans le résumé des caractéristiques du produit de BEYFORTUS, avec la mention que l'étude a continué à recruter des patients après l'analyse principale, et que pour un motif de suivi de tolérance, il y a en effet un calcul d'efficacité qui a été effectué à des fins descriptives. C'est la donnée que vous avez là, sous vos yeux.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Je vous prie de m'excuser, il s'agissait d'une étude dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et de voir l'efficacité.

M^{me} DE MARI.- Si je reviens sur l'étude Mélodie, il s'agit d'une étude de phase III portant sur des nourrissons nés après 35 semaines d'aménorrhée. Initialement, pour obtenir une puissance suffisante permettant de conclure sur les critères de jugement secondaires relatifs aux hospitalisations dues au VRS, un échantillon de 3 000 nourrissons devait être inclus.

Comme l'a expliqué le professeur Ouldali, nous étions en période de pandémie de Covid. 1 490 nourrissons ont donc été inclus dans l'hémisphère Nord et dans un centre de l'hémisphère Sud en 2019-2020. Ensuite, avec l'arrivée de la pandémie de Covid, des difficultés sont apparues à la fois pour le recrutement dans l'étude et en raison de la probable faible circulation du VRS due au contexte sanitaire.

Une décision a été prise en concertation avec les autorités de stopper l'étude prématurément, avant d'atteindre les 3 000 sujets nécessaires pour conclure sur le critère de jugement secondaire. Cette décision a été prise sachant qu'on pouvait conclure sur le critère d'évaluation principal, à savoir les infections des voies respiratoires basses dues au VRS, mais qu'il y aurait possiblement un manque de puissance pour conclure sur le critère de jugement secondaire.

Ceci est bien détaillé dans notre premier rapport à la commission de la transparence. Il avait été décidé de continuer à recruter des patients dans un double objectif : confirmer la tolérance chez un grand nombre d'enfants nés à terme et prématurés tardifs, et pouvoir également calculer l'efficacité de manière descriptive. C'est pourquoi nous avons bien précisé qu'il s'agissait d'une analyse post-hoc sur cette étude. L'efficacité était descriptive.

C'est aussi pour cette raison que nous avons mené l'étude Harmonie, afin d'obtenir une donnée supplémentaire et pouvoir avoir un résultat statistiquement significatif sur ce critère de jugement majeur concernant les hospitalisations. Nous avons également voulu inclure la France pour prendre en compte le système de soins français sur ce critère de jugement.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci. Etienne Lengline.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président. - Bonjour. Merci pour la présentation. J'avais une question concernant les nouveau-nés à risque, notamment ceux inclus dans l'étude Medley qui évaluait essentiellement la sécurité par rapport à SYNAGIS. Ce n'est pas très clair pour moi quel est le bénéfice du médicament par rapport à SYNAGIS, étant donné que l'étude Medley rapporte presque deux fois plus d'événements indésirables graves pour les patients ayant reçu BEYFORTUS versus SYNAGIS. Pouvez-vous commenter ce point ?

M. OULDALI. - En effet, c'est une étude sur la tolérance. Il n'y a pas de comparaison d'efficacité entre SYNAGIS et BEYFORTUS. Je vais faire un premier élément de réponse et je laisserai les autres experts éventuellement préciser. Le point qui est très important entre les deux produits et qui, pour nous, change tout en tant que pédiatres, c'est la durée d'action. SYNAGIS a une durée de vie extrêmement courte, nécessitant des injections tous les mois. Ce sont des enfants qui vont revenir au système hospitalier tous les mois pour une répétition des injections. Si ce n'est pas le cas, on a une perte d'efficacité du produit qui est immédiate.

L'avantage principal du BEYFORTUS par rapport au SYNAGIS pour ces enfants, c'est en effet d'avoir une seule injection à réaliser sur l'ensemble de la saison qui permet de les protéger pour toute la période épidémique.

En termes d'effets secondaires, les deux produits ont un excellent profil de tolérance. Il n'y a pas du tout d'effets secondaires graves qui ont été rapportés après le BEYFORTUS. On a injecté plus de deux millions de doses à l'échelle mondiale. Personnellement, on en a injecté beaucoup. Les trois experts présents y ont grandement participé. Il n'y a absolument aucun effet secondaire grave qui a été observé. Notamment ce qui avait été initialement craint, c'était d'abord la fièvre parce qu'on parle de petits nouveau-nés. Évidemment, s'ils ont juste

38,5°C, ça a immédiatement des conséquences importantes. Ça n'a pas du tout été le cas et ça a été confirmé par le rapport de l'ANSM.

Sur le profil de sécurité, le SYNAGIS, comme le BEYFORTUS, ont un excellent profil de sécurité. L'avantage majeur, c'est vraiment le côté pratique et la facilité d'injection du produit pour des nouveau-nés pour lesquels on va éviter d'avoir des contacts à l'hôpital réguliers.

M^{me} GRAS-LE GUEN.- Je me permets d'ajouter un complément à la réponse de M^{me}. Les injections de SYNAGIS sont horriblement douloureuses. Comparer cinq injections horriblement douloureuses versus une injection sans effets secondaires, il est évident que les cliniciens ne comprennent pas lorsqu'on leur conseille de continuer d'utiliser le SYNAGIS. Ils crient à l'incompréhension face à cet effet qui n'est pas négligeable.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- J'ai peut-être mal noté, mais il me semble que dans l'étude Medley, dans le bras BEYFORTUS/BEYFORTUS pour les deux saisons, il y a 12,8 % d'événements indésirables graves qui sont rapportés versus 4,8 % dans le bras SYNAGIS/SYNAGIS et 10 % dans le bras qui a reçu les deux produits en fonction des deux saisons. Je ne sais pas ce que sont précisément ces événements indésirables graves, mais numériquement, il y a plus d'événements indésirables graves pour les patients qui ont reçu BEYFORTUS par rapport à SYNAGIS. C'était le sens initial de ma question.

M^{me} DE MARI.- En effet, dans le *clinical study report* de Medley au cours de la deuxième saison, il y a une différence numérique, mais il est bien précisé que cette différence n'est pas statistiquement significative. De plus, il n'y a pas de déséquilibre cliniquement pertinent sur le type d'effets indésirables constatés entre les différents groupes. C'est un élément important à souligner.

D'autre part, aucun des événements indésirables graves n'a été considéré comme lié à BEYFORTUS, ni par l'investigateur de l'étude ni par le comité indépendant de revue des événements indésirables de cette étude. C'est ce qui est précisé dans le rapport de l'étude.

M. OULDALI. Ces enfants sont en effet très particuliers. Il s'agit d'enfants prématurés, atteints de cardiopathies chroniques ou de pathologies pulmonaires chroniques. Ils sont sujets à des dégradations sur le plan respiratoire et à des manifestations systémiques diverses et variées.

Il est vrai qu'à première vue, 15 % d'enfants présentant des réactions, cela peut sembler énorme. Cependant, ce n'est pas du tout ce qui a été observé ni ce qui a été publié par l'ANSM il y a une dizaine de jours. On est vraiment dans une population très particulière, pour lesquels les événements observés ont très peu de chances d'être liés au produit. Cela a été confirmé très récemment.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je ne sais pas s'il y a des questions dans la salle.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- J'ai une question sur la différence quantitative entre les deux bras concernant les effets indésirables. Je passe la parole à Serge Kouzan pour sa question.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais une question sur les stratégies globales et le pourcentage qui va être observé in fine. Si j'ai bien compris, il y a soit la vaccination de la femme enceinte, soit l'administration d'un anticorps monoclonal chez les femmes qui n'ont pas eu la vaccination pendant la grossesse. Je voudrais demander aux experts quelle est leur expérience et quelle sera, in fine, la proportion de femmes qui accepteront la vaccination versus de nouveau-nés qui seront traités par l'anticorps monoclonal ?

M^{me} GRAS-LE GUEN.- Je peux peut-être vous apporter quelques éléments de réponse sur les premiers signaux observés dans nos services et nos maternités. Nous constatons une hésitation des mères à se faire protéger contre le VRS. Cette saison, la priorité a été donnée à la coqueluche, en raison de l'épidémie qui sévit actuellement. Il nous paraît prioritaire de pouvoir protéger les tout-petits contre cette maladie, puisque nous n'avons pas d'autres alternatives.

Pour autant, les mamans sont un peu frileuses et il est difficile à ce stade de prédire l'évolution. L'année dernière, nous avons été agréablement surpris, néanmoins surpris, de l'adhésion des familles à cette immunisation postnatale chez les tout-petits par un produit nouveau. Il est toujours difficile de savoir dans quel sens les Français vont adhérer, mais pour l'instant, ce qui semble être préféré par les jeunes parents, c'est l'immunisation postnatale.

M. DE PONTUAL.- Si je peux ajouter un petit élément, la vaccination ne concernera que les enfants nés après la période épidémique. Pendant la période épidémique, elle s'appliquera aux femmes enceintes. Pour ceux qui sont nés avant la période épidémique et qu'il faut rattraper, nous n'aurons pas d'autre alternative que l'immunisation par le BEYFORTUS.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Y a-t-il une dernière question dans la salle ?

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Pas de question dans la salle.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci beaucoup. On va vous demander de vous déconnecter. On a bien entendu votre présentation et votre argumentaire. On va y réfléchir.

(Le Dr Pauline de Mari, le Pr Christèle Gras-Le Guen, le Pr Naïm Ouldali et le Pr Loïc de Pontual quittent la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les deux Jean-Christophe ont levé la main. On va commencer par Jean-Christophe Lega, puisque c'est lui que j'ai vu en premier.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est un peu honteux de passer en premier. J'avais une question pour le SEM. Cette étude qui a continué, l'étude Mélodie, si je ne me trompe pas, vous ne l'avez pas prise en compte pour l'analyse du critère de jugement d'efficacité sur les hospitalisations. Les chiffres sont inférieurs.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, comme ils l'ont expliqué, ce sont des analyses exploratoires qui n'ont pas été prises en compte par le service pour les données d'efficacité. C'est comme

l'étude Harmonie, il y a eu aussi un suivi à plus long terme que les données initiales qui ont été prises en compte, mais cela concernait la tolérance et pas l'efficacité. C'était exploratoire.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est bizarre que le laboratoire ait conduit comme ça pour une analyse statistique préjugant du fait que l'efficacité est déjà démontrée. Vous n'êtes pas un peu étonnés ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Non, nous les avons interprétées comme des données exploratoires. Nous ne les avons pas examinées en termes d'efficacité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont voulu montrer qu'il était mieux toléré que le SYNAGIS.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Sans vouloir insister, c'est qu'ils ont eux-mêmes prévu ce type d'analyse. S'ils avaient changé leur objectif principal, cela aurait été pris en compte. Je suis presque désolé pour le laboratoire, je me demande pourquoi ils ont fait cela.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est un parti pris d'avoir mis en avant la tolérance comme objectif principal. C'était bien le principal problème que nous avons soulevé la dernière fois, avec les bons chiffres en objectif secondaire. Il me semble que c'est ce que nous avons conclu.

M. DIATTA, pour la HAS.- Oui, je pense que vous ne parlez pas de la même étude. L'étude Medley, est une étude de tolérance sur les sujets à risque, tandis que l'étude Mélodie portait sur les sujets qui n'étaient pas à risque. Dans cette étude, l'objectif principal était l'incidence des infections à VRS et l'objectif secondaire était l'hospitalisation. Sur l'hospitalisation, dans l'analyse initiale, il n'y avait pas de différence significative sur le critère secondaire. Ils ont poursuivi les inclusions en analyse post hoc, en analyse exploratoire, pour la tolérance qui suggère maintenant une différence significative. Mais cela reste une analyse exploratoire en post hoc, elle ne peut être considérée comme probante.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Souvent, sur le post hoc, on comprend qu'on va analyser d'autres données sur le même *dataset* avec le même nombre de patients. Ils ont continué un essai, c'est inhabituel, je comprends parfaitement ce qui est dit, mais je trouve cela bien dommage.

M. DIATTA, pour la HAS.- C'est ça.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais savoir ce qui avait conduit la commission de transparence à attribuer un SMR modéré à ce médicament qui est en phase de révolutionner la santé publique. Il y a très peu d'enfants qui décèdent, mais n'avons-nous pas une vision trop habituée aux médicaments adultes en termes de survie ou d'impact sur la mortalité ? Là, c'est un impact sur la santé publique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est parce que les taux d'incidence étaient très faibles, même dans le groupe contrôle, Jean-Christophe.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT. - Oui, c'est vrai, mais en termes de résultat, c'est une transformation phénoménale d'un problème auquel nous sommes confrontés depuis des années, en tant que pédiatres. Chaque année, il y avait un problème majeur de limitation du nombre de lits pour les enfants qui en avaient besoin, au point qu'on était obligé de repousser les hospitalisations d'enfants qui pourtant en avaient besoin pour d'autres pathologies parce que ces lits étaient occupés par des petits enfants atteints de bronchiolite.

En fait, cela a été très clairement dit par Loïc de Pontual, la revendication de SMR important est de pouvoir mettre ce médicament sur la liste en sus et de ne pas interrompre les effets tout à fait considérables qui ont été apportés par le dispositif de santé pour traiter et prendre en compte cette maladie qui intervient tous les ans.

C'est pour cela que je plaide vraiment, pour que l'on puisse répondre à leur demande.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - J'avais déjà soulevé effectivement, lors de la première discussion ce problème.

Patrick Niaudet, puis Hugues Blondon.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Il y a Thierno d'abord.

M. DIATTA, pour la HAS. - Pour répondre à la question de Jean-Christophe, le vrai problème de ce dossier réside dans l'existence d'un comparateur, le SYNAGIS. Il est disponible depuis plus de 20 ans et appartient au même laboratoire. Cette commission est comparative : lorsqu'on évalue un nouveau médicament, c'est par rapport aux comparateurs existants, par équité de traitement. Nous avons un comparateur qui existe depuis plus de 20 ans chez les patients à risque, pour lequel nous ne disposons que de données correspondant à un SMR faible et une ASMR de niveau IV. Cela signifie qu'avec des données spécifiques chez les patients à haut risque. C'est tout de même un développement qui a été plus poussé dans ces populations à haut risque. La commission lui avait attribué un SMR modéré et une ASMR III, qui ont été dégradés à un SMR faible et une ASMR IV à la suite d'une réévaluation.

20 ans après, on se retrouve avec un comparateur dont la seule différence est la commodité d'emploi : une administration versus une administration tous les mois, mais on n'a pas d'étude comparative versus le SYNAGIS.

L'étude comparative qui a été menée est une étude de tolérance. En termes de tolérance, comme cela a été soulevé, il n'a pas été observé de bénéfices. Il y avait même plus d'effets secondaires numériquement par rapport au groupe SYNAGIS. En termes d'efficacité, évaluée comme critère secondaire, il n'y a pas eu de différence. Il n'y a pas de différence statistiquement significative sur l'efficacité entre les deux médicaments.

C'est ce qui avait justifié l'alignement en termes de SMR sur le SYNAGIS et une ASMR de niveau V par rapport au SYNAGIS chez les patients à risque. Dans la population qui n'est pas à risque, c'est là où nous avons des données beaucoup plus robustes, avec des études de phase III ayant un critère principal d'efficacité. Mais le problème est que l'étude pivotale, Mélodie, sur l'hospitalisation qui est un des objectifs de cette stratégie, n'a pas montré de différence statistiquement significative dans l'analyse principale.

L'étude Harmonie, considérée comme pragmatique versus absence d'intervention, était ouverte et avait suggéré un impact sur l'hospitalisation. Mais là encore, le risque de base était assez bas, c'est ce qui avait conduit au SMR modéré voté par la Commission. Sachant que comme alternative, vous avez le vaccin ABRYSVO, auquel vous avez également attribué un SMR modéré et une ASMR de niveau IV dans la prise en charge.

M. le Pr CLANET, Vice-Président. - Patrick Niaudet voulait surenchérir.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Je vais dans le sens de ce qu'a dit Jean-Christophe. Le fait d'avoir un nombre réduit d'hospitalisations avec des services de pédiatrie en novembre et décembre, qui étaient surchargés par ces enfants et qui nous empêchaient d'hospitaliser pour d'autres pathologies, avec des services spécialisés obligés de prendre en charge des bronchiolites au lieu de s'occuper de leur spécialité, c'est quelque chose que nous avons connu. Ce nouveau traitement doit pouvoir régler en grande partie ce problème.

D'autre part, la comparaison avec SYNAGIS n'a pas été faite, je suis d'accord, mais il a bien été souligné qu'il s'agit de cinq injections douloureuses versus une seule injection. Pour les tout petits enfants, la douleur est tout de même un facteur à prendre en compte parmi les effets secondaires. Je pense que c'est une révolution et que cela mérite largement un SMR important.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Vous l'avez tout de même valorisé avec une ASMR de niveau IV et reconnu l'impact sur les hospitalisations via l'intérêt de santé publique. Le fait que les hospitalisations soient réduites ne procure pas un intérêt individuel au bébé à qui est administré le BEYFORTUS. C'est effectivement la collectivité qui retire un intérêt des moindres hospitalisations. Ceci est pris en compte par le fait que vous avez reconnu un intérêt de santé publique positif.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT. - Je suis désolé, mais le fait d'être hospitalisé c'est un intérêt de l'enfant aussi. Pourquoi dites-vous que ce n'est pas dans l'intérêt de l'enfant ?

Un intervenant. - C'est le risque. Le nombre d'évènements est tellement rare.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Les hospitalisations ne sont pas rares.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Les données dont on dispose montrent que le risque d'hospitalisation est très faible.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT. - Oui, mais le nombre absolu n'est pas rare.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Si vous parlez tous en même temps, on n'y arrivera pas. L'un après l'autre, je vous prie. Patrick voulait ajouter quelque chose ?

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, je pense avoir dit l'essentiel.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est au tour d'Hugues Blondon, et Etienne après, puis s'arrête.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Dans la salle, ça fait dix minutes qu'on lève la main.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je retire ma question, mais il y a Serge et Sylvie dans la salle.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Je voulais juste dire que les nourrissons, heureusement parce qu'ils sont jeunes, ne vont pas forcément mourir quand ils vont en hospitalisation, en réanimation, contrairement aux adultes âgés. Par contre, la souffrance de ces nourrissons hospitalisés doit être prise en compte. Je ne comprends pas qu'on dise qu'on n'a pas assez de décès en parlant de nourrissons. C'est assez triste. Il faut considérer la morbidité pour ces nourrissons. Comme il a été mentionné, pendant plusieurs jours, ils luttent pour respirer. Il peut même y avoir des conséquences à long terme. Franchement, je suis convaincue de l'intérêt de ce médicament, du BEYFORTUS, comme vous d'ailleurs. Mais le SMR important devrait le refléter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On n'attend pas d'avoir des décès. Je rappelle qu'il y a tout de même plus de décès dans le bras BEYFORTUS que dans le bras contrôle, mais sans lien avec le médicament.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Laissez parler les autres, s'il vous plaît, les uns après les autres. Hugues.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Très rapidement, dans ce dossier, je me rappelle de la discussion. C'est vrai que quand on regarde intrinsèquement l'effet du médicament, on est assez porté à donner un SMR élevé. On est toujours contraints par les avis antérieurs, et c'est parfois problématique. C'est le cas ici.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Elisabeth.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais revoir avec Thierno, puisque c'est vrai qu'on fonctionne en se comparant aux autres médicaments. Pour le vaccin administré à la mère enceinte, quel avis avions-nous donné ?

M. DIATTA, pour la HAS.- Vous l'aviez aligné. C'était modéré, ASMR IV et ISP.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Les résultats d'efficacité, on les avait là, pour le coup. C'est aussi la difficulté. BEYFORTUS est un bon médicament qui va diminuer le nombre d'hospitalisations, etc. Mais peut-on le valoriser mieux que la vaccination ? Les arguments

apportés par les experts étaient que : les gens adhèrent beaucoup plus à la vaccination passive qu'à la vaccination de la femme enceinte. Cependant, si la vaccination de la femme enceinte fonctionne bien ou aussi bien, il faut alors revaloriser ce vaccin.

M^{me} le Pr CASTAIGNE, membre de la CT.- Ce n'est pas la même temporalité.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- Les études fournies par le laboratoire ne sont pas d'une grande qualité. Soit il n'y avait pas assez d'évènements pour pouvoir conclure, soit l'objectif principal n'était pas l'efficacité. Après, ils ont eu la malchance de tomber sur une période Covid qui a complètement éteint l'épidémie de VRS. Mais dans ce cas, il faut que l'on revoie aussi le vaccin.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans la salle, il reste des questions ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je n'ai pas assisté à la réunion où on a discuté de ce dossier, mais je suis tout de même frappé que toutes les études, y compris Melody qui a eu la malchance de tomber sur une période où il y avait zéro VRS et où ils ont pu rassembler des données d'efficacité en poursuivant les inclusions, montrent une diminution de 70 à 80 % des hospitalisations. Même si ce n'est pas en réanimation, c'est quelque chose qui est effectivement révolutionnaire pour le système de santé. En tant que pneumologue adulte, tous les ans dans mon hôpital, lors des périodes de VRS, les pédiatres doivent venir pousser les murs des adultes pour prendre des enfants. Toute intervention de cet ordre de grandeur doit être, de mon point de vue, qualifiée d'importante, même au niveau individuel. C'est comme le tétanos, ce n'est pas parce qu'il n'y avait que deux ou trois tétanos par an qu'on a dit que la vaccination n'avait qu'un effet modéré.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'autres interventions dans la salle ? La cheffe de projet veut-elle intervenir ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voulais juste ajouter qu'effectivement, des conclusions tirées sur une balance bénéfice-risque ont été confirmées positives suite au rapport de pharmacovigilance de l'ANSM sur la saison précédente. Néanmoins, il en ressort tout de même des signaux de pharmacovigilance, notamment d'affections respiratoires, de type dyspnée, de saturations et également un signal faible, mais de risque sévère d'AVC qui ont été notifiés. La pharmacovigilance se poursuit une année de plus pour justement observer ces signaux. Bien que la balance bénéfice-risque soit positive, on est tout de même sur une population de nourrissons sains. Ce bénéfice du BEYFORTUS doit être aussi envisagé au regard du fait qu'on l'administre à des enfants qui ne sont pas malades.

Deuxième point que je voulais ajouter : c'est la position de l'Allemagne, qui a aligné BEYFORTUS à SYNAGIS en statuant qu'il n'apportait pas plus que le SYNAGIS.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie Viaux et on termine là-dessus.

M^{me} le Dr VIAUX-SAVELON, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la question de la morbidité qui avait été évoquée. Cela va dans le sens de ce qui a déjà été dit. Bien sûr, il y a

Commission de Transparence

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

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

l'hospitalisation, mais les passages aux urgences en eux-mêmes sont anxiogènes. Le fait d'avoir une détresse respiratoire est anxiogène. Nous avons aussi des effets post-traumatiques, quasiment des parents et des enfants suite à ces passages aux urgences, je pense en plus à nos anciens prématurés, qui ensuite ne sortent plus pendant six mois. Il y a tout de même un impact qui n'est pas mesuré, mais qui est clair. J'en vois beaucoup qui ont eu le BEYFORTUS et cela a été remarquable, je veux le souligner, avec des enfants qui étaient des anciens prématurés de 24 semaines, et qui ont eu zéro infection, zéro passage aux urgences de ce fait. On aurait dû rajouter les passages aux urgences, cela aurait été une information qui aurait permis de départager les choses.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut qu'on s'arrête. Nous avons beaucoup de retard. Je crois que nous avons entendu tous les arguments. Dans le bureau, nous avons entendu les divers aspects. Nous étions plutôt favorables au maintien. Je vous propose de voter : maintien ou pas maintien. Si ce n'est pas le maintien, nous revoterons le SM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Le maintien est adopté. Vous étiez 19 votants. Il y a eu 10 voix pour le maintien et 9 voix contre le maintien.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est donc maintien.