

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)

ABRYSVO,

poudre et solvant pour solution injectable

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juillet 2026

- Virus Respiratoire Syncytial
- Nouveau-né et nourrisson
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.

Place dans la stratégie thérapeutique	La Commission de la transparence considère qu'ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 6 juin 2024. Il doit être utilisé dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.
Service médical rendu (SMR)	IMPORTANT dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	Compte tenu : – du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ; – des données initiales déjà prises en compte par la Commission de la transparence (avis de la CT du 10 juillet 2024) :

- la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) par rapport au placebo chez 6 975 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse en termes de réduction des cas d'IVRI-VRS sévères jusqu'à J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSSVO (RSVpreF) vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV de 69,4 % [44,3 ; 84,1] ;
- une réduction non significative de l'incidence des cas d'IVRI-VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSSVO (RSVpreF) *versus* 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance ;
- une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, IC_{99,17%} = [15,9 ; 89,5] rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
- le profil de tolérance du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, la continuité du suivi de pharmacovigilance reste nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées ; bien que les données soient rassurantes dans le périmètre des recommandations vaccinales en vigueur de la HAS (entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée) ;
- des nouvelles données disponibles :
 - les résultats, à titre descriptif, de l'analyse finale de l'étude MATISSE ayant confirmé une réduction relative du risque de formes sévères d'infections d'IVRI dues au VRS chez les nourrissons jusqu'à 180 jours après la naissance : EV de 81,8 % (IC_{99,5%} [40,6 – 96,3]) à 90 jours et EV de 69,4 % (IC_{97,58%} [44,3 – 84,1]) à 180 jours ;
 - des études observationnelles françaises issues du Système National des Données de Santé (SNDS) suggérant :
 - aucune différence significative sur les critères de jugement (dont les accouchements prématurés et les morts fœtales *in utero*) en faveur d'un surrisque d'événement chez les femmes vaccinées à partir de 33–36 semaines de gestation, correspondant à la période recommandée (étude EPI-PHARE – Gabet 2026) ;
 - une différence sur les hospitalisations pour IVRI-VRS en faveur du BEYFORTUS (nirsévimab) versus ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec une réduction relative du risque de 22 % dans l'étude Valtuille 2026 et de 26 % dans l'étude EPI-PHARE – Jabagi 2026 ; bien que faible en termes de réduction absolue du risque dans les deux études, respectivement de -0,13 % et de -0,3 % ;
 - des nouvelles données observationnelles internationales suggérant une efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS estimée entre 58 % (IC_{95%} : 28–75) et 83,7 % (IC_{95%} : 78,6–87,6), toutes études confondues, chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés pour IVRI ;
- de l'absence de données robustes portant sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
- de l'intérêt de disposer d'une protection non mono-anticorps en alternative à l'immunisation dès la naissance par anticorps monoclonal ;
- du manque de recul sur l'impact de cette stratégie sur le long terme (notamment du fait du risque de Guillain-Barré connu chez les personnes âgées) ;

la Commission considère qu'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois,

	contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.
Population cible	Les nouvelles données d'utilisation dans le cadre de la réévaluation de ABRYSV0 (RSVpreF) ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissance chaque année.
Demande de données	La Commission de la Transparence maintient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de juin 2024 qui insiste sur l'importance de la mise en place et la poursuite d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de continuer à documenter le risque potentiel de naissances prématurées. Par ailleurs, la Commission maintient la poursuite de la mise en place pour les prochaines saisons épidémiques au VRS, d'un suivi clinique commun des stratégies cliniques préventives (vaccins VRS et anticorps monoclonaux) permettant de mesurer l'efficacité et la tolérance de ces stratégies et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation ; ainsi que d'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes). La Commission demande la transmission, dès leur publication, des données de suivi du groupement EPI-PHARE en cours d'actualisation, ainsi que de toute nouvelle donnée relative à l'efficacité, à la tolérance et à l'émergence de résistances. La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.
Recommandations particulières	Sans objet

Sommaire

1. Contexte	5
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	15
3. Synthèse des données	15
3.1 Données disponibles	15
3.2 Synthèse des données d'efficacité	16
3.2.1 Rappel des données déjà examinées par la CT	16
3.2.2 Nouvelles données disponibles	18
3.2.3 Etudes observationnelles	19
3.3 Profil de tolérance	23
3.3.1 Données des études cliniques	23
3.3.2 Etude du groupement EPI-PHARE (SNDS) : Issues maternelles et fœtales associées au RSVpreF	24
3.3.3 Données issues du Plan de Gestion de Risques	25
3.3.4 Données issues du RCP	26
3.4 Modification du parcours de soins	26
3.5 Programme d'études	27
4. Discussion	27
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	29
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	29
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	31
5.3 Service Médical Rendu	31
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	32
5.5 Population cible	33
5.6 Demande de données	34
6. Annexes	34

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – Juillet 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Suite à la publication, le 22 décembre 2025, du rapport EPI-PHARE « Efficacité comparative de l'immunisation des nourrissons par le nirsévimab (BEYFORTUS) par rapport à la vaccination maternelle par le vaccin RSVpreF (ABRYSVO) contre les hospitalisations liées au virus respiratoire syncytial (VRS) », la Commission de la Transparence s'est autosaisie pour réévaluer les traitements préventifs contre le , contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) disponibles.
Indication concernée par l'évaluation	– Indication de l'AMM : « L'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). Voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles ». – Périmètre de l'indication concerné par l'évaluation : « L'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024, soit entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée ».
Autres indications de l'AMM	« L'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS. L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles ».
DCI (code ATC) Présentations concernées	RSVpreF (J07BX05) ABRYSVO (RSVpreF), poudre et solvant pour solution injectable – 1 flacon en verre + 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL + adaptateur pour flacon + aiguille(s) (CIP : 34009 302 755 7 3) – 5 flacons en verre + 5 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 5 adaptateurs pour flacon + 5 aiguilles (CIP : 34009 302 815 1 2) – 10 flacons en verre + 10 seringues préremplies en verre de 0,5 mL + 10 adaptateurs pour flacon + 10 aiguilles (CIP : 34009 302 815 2 9)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	PFIZER (Exploitant)
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 23/08/2023 Date des principaux rectificatifs cliniques et teneur : – Extension et modification de l'indication le 01/04/2025 : « L'immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS. » – Modification de l'indication le 08/04/2026 : « L'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). Voir rubriques 4.2 et 5.1. du RCP ». Plan de gestion des risques avec activités de pharmacovigilance additionnelles Plan d'investigation pédiatrique associé à l'AMM : Oui

Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Une dose unique de 0,5 mL doit être administrée chez la femme enceinte entre la 24 ^{ème} et la 36 ^{ème} semaine d'aménorrhée. Pour plus de précision, se référer au RCP.
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un vaccin du virus respiratoire syncytial bivalent (Antigène F du VRS du sous-groupe A et B stabilisé en forme préfusion) recombinant (produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant).
Mécanisme d'action	ABRYSVO (RSVpreF) contient deux antigènes F du VRS recombinants stabilisés en forme préfusion représentant les sous-groupes VRS-A et VRS-B. La protéine F en forme préfusion est la cible principale des anticorps neutralisants qui bloquent l'infection par le VRS. Après administration intramusculaire, les antigènes F en forme préfusion provoquent une réponse immunitaire qui protège contre la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS. Chez les nourrissons nés de mères vaccinées avec ABRYSVO (RSVpreF) entre la 24^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhée, la protection contre la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS est due au transfert trans-placentaire d'anticorps neutralisant le VRS. Les adultes âgés de 60 ans et plus sont protégés par une immunisation active.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour les Etats-Unis : ABRYSVO (RSVpreF) a obtenu une AMM le 21/08/2023 dans les indications suivantes : – «Active immunization of pregnant individuals at 32 through 36 weeks gestational age for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) and severe LRTD caused by respiratory syncytial virus (RSV) in infants from birth through 6 months of age. – Active immunization for the prevention of LRTD caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 60 years of age and older » Pour l'Europe : – Royaume-Uni : prise en charge ; 28-36 semaines d'aménorrhée (SA) ; Toute l'année ; Revaccination possible pour grossesse ultérieure ; – Allemagne : non ; – Pays-Bas : non ; – Belgique : prise en charge ; 28-36 semaines d'aménorrhée ; Saisonnalité – Espagne : non ; – Italie : uniquement en Sicile, Campanie et Latium – Danemark : prise en charge ; 32-36 semaines d'aménorrhée : Saisonnalité (mai-janvier)
Rappel des évaluations précédentes	La CT a déjà évalué ABRYSVO (RSVpreF) dans l'indication suivante « La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse » dans le cadre d'une première demande de remboursement à l'initiative de Pfizer et lui a octroyé un SMR modéré et une ASMR IV dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6

mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée (Avis du 10/07/2024¹) ;

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- de la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSSVO par rapport au placebo chez 6 975 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse en termes de réduction des cas d'IVRI-VRS sévères jusqu'à J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSSVO vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV de 69,4 % [44,3 ; 84,1] ;
- d'un profil de tolérance acceptable du vaccin ABRYSSVO marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, un suivi de pharmacovigilance est nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées (non significatif pour ce vaccin, mais ayant conduit à l'arrêt du développement d'un vaccin concurrent) ;

Mais :

- d'une réduction non significative de l'incidence des cas d'IVRI-VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSSVO vs 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance :
 - d'une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, IC99,17% = [15,9 ; 89,5] rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - d'un impact non démontré sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité imputables aux infections à VRS ;
 - de l'absence de donnée comparative permettant de différencier de manière robuste la vaccination maternelle durant la grossesse par rapport à la stratégie alternative d'immunisation passive dès la naissance par anticorps monoclonal.

Evaluation par la Commission

- Calendrier d'évaluation :
 - Date d'examen : 3 juin 2026.
 - Date d'adoption : 24 juin 2026.
 - Date d'examen des observations du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 15 juillet 2026.
- Contributions de parties prenantes : Non
- Expertise externe : Oui

¹ Avis de la CT du 10 juillet 2024 : [Haute Autorité de Santé - ABRYSSVO \(vaccin du virus respiratoire syncytial \(bivalent, recombinant\)\) - Virus Respiratoire Syncytial \(VRS\) chez les nourrissons](#)

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie²

Description de la maladie

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN, simple brin enveloppé classé dans la famille des *Pneumoviridae* du genre *orthopneumovirus*. Ce virus ubiquitaire, présentent deux sous-types A et B ayant une variabilité antigénique entre eux mais responsable des mêmes maladies. L'homme est le seul hôte du VRS, virus très contagieux pouvant se transmettre par contact direct via la salive, les éternuements, la toux et les mains où par contact indirect via les objets souillés (jouets, tétines...).

Le VRS touche l'ensemble de la population, du nouveau-né à l'adulte. Les symptômes les plus fréquents d'une infection par le VRS sont une congestion nasale, une toux légère et une fièvre modérée ou absente. Selon l'extension de l'atteinte infectieuse respiratoire, du haut vers le bas, l'expression clinique peut aller de la rhinite au syndrome de détresse respiratoire aiguë.

Retentissement clinique, évolution de la maladie, complications et impact sur la qualité de vie

La diffusion du virus en profondeur le long de l'arbre respiratoire dépend avant tout de l'âge et de l'immunité naturelle acquise contre le virus et du terrain. La sévérité clinique de l'infection est liée à plusieurs facteurs comme l'étroitesse anatomique du calibre des bronchioles (nouveau-né et jeune nourrisson de moins de 3 à 6 mois, a fortiori prématuré), le rétrécissement de la lumière bronchiolaire (nourrissons et enfants porteurs de cardiopathies avec shunt gauche/droit ou atteints de maladies respiratoires chroniques comme la dysplasie broncho-pulmonaire) ou à tout âge pour certaines maladies avec défaillance neuromusculaire ou du système immunitaire (elle est ainsi également plus sévère chez le sujet âgé).

Chez le nouveau-né et le nourrisson, l'infection des voies aériennes supérieures peut se compliquer d'une bronchiolite. Les infections des voies respiratoires inférieures représentent l'essentiel du fardeau clinique et hospitalier du VRS et sont diagnostiquées majoritairement comme bronchiolites (80 %) et pneumonie (19 %) chez les nourrissons de moins de 6 mois.

La bronchiolite aiguë du nourrisson est caractérisée par une gêne respiratoire témoignant de l'atteinte des voies respiratoires inférieures : toux, sibilants et/ou crépitants, accompagnés le plus souvent d'une polypnée et de signes de lutte respiratoire. Dans la majorité des cas, la bronchiolite est bénigne et guérit spontanément au bout de 5 à 10 jours, mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines. Dans de rares cas, la bronchiolite impose une hospitalisation voire une admission en réanimation (<1 %).

Les nourrissons hospitalisés pour bronchiolite sont majoritairement sans facteur de risque autre que leur jeune âge et leur saison de naissance ; ils sont le plus souvent nés à terme et sans comorbidité. Les bronchiolites à VRS peuvent être suivies d'épisodes récurrents de respiration sifflante et semblent également impliquées dans la survenue d'un asthme.

Enfin, une infection naturelle à VRS ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS sont fréquentes.

² HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. 6 juin 2024. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3505344/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-en-ceintes#:~:text=Au%20terme%20de%20son%20C3%A9valuation,cadre%20de%20cette%20strat%C3%A9gie%20vaccinale.

Épidémiologie

En France, le VRS circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an.

Dans la très grande majorité des cas, la bronchiolite est bénigne et évolue de manière favorable, spontanément. Dans de rares cas, la bronchiolite impose l'hospitalisation, voire une admission en réanimation. Les décès imputables à la bronchiolite aiguë sont très rares (inférieurs à 1 %).

Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie.

Au cours des saisons épidémiques de 2015 à 2020, la part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était en moyenne de 8,2 % (étendue : 7,8-8,9) des actes de SOS Médecins, de 12,6 % (étendue : 11,7-14,8) des passages aux urgences et de 29,6 % (étendue : 27,3-33,0) des hospitalisations après passage aux urgences. Les valeurs de la saison 2023-2024 sont restées dans des valeurs comparables ou légèrement supérieures pour les passages aux urgences autour du pic épidémique, et inférieures à celles de la saison 2022-2023.

Avant l'émergence du SARS-CoV-2, l'épidémie commençait habituellement en France hexagonale à la mi-novembre, atteignait le pic épidémique en décembre et s'achevait à la fin du mois de janvier. Depuis l'émergence de la COVID-19, les épidémies de bronchiolites ont été très perturbées. L'épidémie de la saison 2023-2024 a démarré mi-octobre, soit précocement en comparaison aux saisons précédant l'émergence de la COVID-19, avec un début d'épidémie 4 semaines plus tôt qu'en moyenne sur les saisons 2010-2020 mais 2 semaines plus tard que les deux saisons précédentes. Des différences importantes de saisonnalité des épidémies à bronchiolites sont observées dans les territoires ultra-marins, en particulier depuis l'épidémie de COVID-19.

La mise en place en 2023-2024 d'une surveillance pilote des cas de bronchiolite (tous virus confondus) admis dans des services de réanimation pédiatrique volontaires a permis de montrer l'importance des infections dues au virus respiratoire syncytial (VRS) dans cette population : le VRS a été impliqué dans 73 % des cas admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié dans 63 % des cas admis en réanimation (soit respectivement 381 et 328 cas). Les cas étaient majoritairement âgés de moins de 6 mois (79 %) et 28 % des cas avaient au moins une comorbidité identifiée ou étaient prématurés. Aucun décès n'a été signalé parmi les cas.

D'après Santé Publique France, pour la saison la saison 2024-2025, l'épidémie de bronchiolites a débuté en semaine 47 (mi-novembre 2024), avec une dynamique comparable aux saisons antérieures. Le pic d'activité a été observé mi-décembre. La circulation du virus respiratoire syncytial (VRS) a été dominante, malgré les campagnes d'immunisation. L'épidémie s'est achevée en semaine 02 (mi-janvier 2025).

En Médecine de ville (SOS Médecin), la bronchiolite a représenté une part importante des actes chez les moins de 2 ans, avec notamment 7,5% des actes médicaux de SOS Médecins réalisés en semaine 47 (mi-novembre 2024) au début de l'épidémie, 8,8% en semaine 50 (mi-décembre 2024) au pic de l'épidémie et 4,7% en semaine 02 (mi-janvier 2025) pour la dernière semaine de cette épidémie. La part des actes liés à la bronchiolite a suivi une temporalité classique, avec un pic marqué.

Concernant les urgences et hospitalisations, la part des passages aux urgences pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans est restée élevée mais inférieure à celle des saisons précédentes, avec notamment 13,7% en semaine 47 (mi-novembre 2024) des passages aux urgences pour bronchiolite, 15,7% en semaine 50 (mi-décembre 2024) au pic de l'épidémie et 8,5% en semaine 02 (mi-janvier 2025) lors de la dernière semaine d'épidémie.

Les hospitalisations après passage aux urgences ont suivi une dynamique similaire. La part des hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences parmi l'ensemble des hospitalisations pour

les enfants de moins de 2 ans, était de 27,0% en semaine 47, de 31,8% en semaine 50 et de 19,3% en semaine 02 (mi-janvier 2025). Chez les nourrissons de 3 mois et plus, les hospitalisations sont restées dans les valeurs basses observées avant la pandémie du SARS-Cov-2.

En ce qui concerne les cas graves et en réanimation, 572 cas graves de bronchiolite ont été signalés entre septembre 2024 et avril 2025. Parmi eux, le VRS et les rhinovirus/entérovirus étaient les principaux agents identifiés. Une surveillance spécifique des cas graves chez les moins de 2 ans a été mise en place. Les nourrissons admis en réanimation étaient souvent prématurés ou avec des comorbidités. Le traitement préventif contre le VRS (vaccination maternelle ou anticorps monoclonal) a été partiellement documenté, avec 36 % des cas qui avaient reçu un traitement préventif contre les infections à VRS, en l'occurrence ici le nirsévimab. Par ailleurs, au moins 9 % des mères avaient été vaccinées contre les infections à VRS pendant leur grossesse.

Selon Santé Publique France, la dynamique de l'épidémie au cours de la saison 2024-2025 était globalement comparable à celle observée lors des saisons précédant la pandémie de COVID-19 (saisons 2015-2016 à 2019-2020)³. En termes d'intensité en médecine de ville et en milieu hospitalier, l'épidémie de bronchiolite est restée cette saison 2025-2026 à des niveaux faibles et inférieurs à ceux des épidémies des saisons historiques (saison 2020-2021 exclue), que soient prises en comparaison les saisons précédant la pandémie due à la COVID-19 (2015-2020) ou celles suivant la saison d'émergence de la COVID-19 (2021-2024).

Tableau 1. Parts de la bronchiolite parmi les passages aux urgences et les d'hospitalisations après passages aux urgences, saisons 2022-2023 à 2024-2025^{4,5} - Données du réseau OSCOUR, bilans des saisons 2022-2023, 2023-2024, 2024-2025, publiés par Santé Publique France

	Début de la saison		Pic épidémique		Fin de la saison	
	Part (%)	Temporalité (semaine)	Part (%)	Temporalité (semaine)	Part (%)	Temporalité (semaine)
Passages aux urgences attribuables à la bronchiolite						
Saison 2022-2023	20 % (S40-2022 – S03-2023)					
Saison 2023-2024	10,1 %	S42-2023	23,6 %	S48-2023	12,1 %	S01-2024
Saison 2024-2025	13,7 %	S47-2024	15,7 %	S50-2024	8,5 %	S02-2025
Hospitalisations après passages aux urgences attribuables à la bronchiolite						
Saison 2022-2023	43 % (S40-2022 – S03-2023)					
Saison 2023-2024	24,3 %	S42-2023	44,3 %	S48-2023	25,8 %	S01-2024
Saison 2024-2025	27,0 %	S47-2024	31,8 %	S50-2024	19,3 %	S02-2025

2.2 Prise en charge actuelle

Pour rappel, la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 12 mois est une pathologie fréquente qui n'impose que rarement l'hospitalisation.

³ Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2024-2025. (2025). Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2024-2025>.

⁴ Santé Publique France. Bulletin épidémiologique bronchiolite. Bilan de la surveillance 2022-2023. (2023). Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite.-bilan-de-la-surveillance-2022-2023>.

⁵ Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. (2024). Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2023-2024>.

La prise en charge de la bronchiolite aiguë se fonde sur l'évaluation initiale de l'état général et l'examen clinique du nourrisson. Lors de l'examen du nourrisson, le médecin procède d'abord à la libération des voies supérieures (ex : désobstruction rhinopharyngée (DRP)), puis il évalue son état général et recherche des modifications du comportement. Trois niveaux de gravité (légère, modérée, grave) sont définis afin d'orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier (Tableau 2).

Les critères à évaluer pour déterminer le niveau de gravité sont :

- ➔ l'altération de l'état général (dont le comportement anormal, hypotonie, geignement),
- ➔ la fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute), le rythme respiratoire (pauses), la fréquence cardiaque,
- ➔ l'utilisation des muscles accessoires (signes de lutte),
- ➔ la prise alimentaire (à évaluer par rapport aux apports habituels (allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification)),
- ➔ si disponible, la saturation en oxygène (SpO₂) mesurée par oxymètre de pouls en air ambiant.

Tableau 2. Niveaux de gravité d'un premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois

Forme clinique	Légère	Modérée	Grave
Etat général altéré (dont comportement)	Non	Non	Oui
Fréquence respiratoire (mesure recommandée sur 1 minute)	< 60 respirations/min	60-69 respirations/min	≥ 70 respirations/min ou < 30 respirations/min ou respiration superficielle ou bradypnée (< 30 respirations/min) ou apnée
Fréquence cardiaque (> 180 /min ou < 80 /min)	Non	Non	Oui
Utilisation des muscles accessoires*	Absente ou légère	Modérée	Intense
SpO₂ à l'éveil en air ambiant	> 92 %	90 % < SpO ₂ % ≤ 92 %	≤ 90 % ou cyanose
Alimentation**	> 50 %	< 50 % sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvés dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères de gravité

* Les signes de luttas sont définis par la mise en jeu des muscles accessoires intercostaux inférieurs, sterno-cléido-mastoïdiens et un asynchronisme thoraco abdominal.

** A évaluer par rapport aux apports habituels : allaitement maternel et/ou artificiel et/ou diversification.

Il existe des critères de vulnérabilité et des critères environnementaux nécessitant une vigilance accrue lors de l'évaluation de l'épisode de bronchiolite aiguë du nourrisson car ceux-ci apparaissent comme des facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé. Il en est de même de la date de début de la gêne respiratoire (< 48 heures ou non).

➔ **Les critères de vulnérabilité sont (Grade B) :**

- Prématurité < 36 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Age < 2 mois, en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) ;
- Des comorbidités :
 - Dysplasie broncho-pulmonaire,

- Ventilation néonatale prolongée,
- Cardiopathie congénitale avec shunt, non opérée (hémodynamiquement significative),
- Déficits immunitaires,
- Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (maladies neuromusculaires, polyhandicaps, trisomie 21, etc.),
- Enfants présentant une indication de traitement par palivizumab (SYNAGIS) ;

➔ **Les critères environnementaux sont :**

- Des contextes sociaux ou économiques défavorables, des difficultés d'accès aux soins ne permettant pas un retour à domicile (Grade C) ;
- Pour les prématures ≤ 35 SA (Grade B) :
 - Tabagisme pendant la grossesse (Grade A),
 - Tabagisme passif (Grade A),
 - Naissance dans la période autour de l'épidémie à VRS (Grade B),
 - Fratrie (Grade C),
 - Crèche (Grade A),
 - Absence d'allaitement maternel (Grade A) ;
- Tabagisme passif (augmente le risque de recours de soins (Grade A) ou d'hospitalisation en réanimation (Grade C).

Prise en charge des formes cliniques légères

La prise en charge en soins primaires (retour au domicile avec conseils de surveillance) est la règle. Le recours hospitalier se justifie au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de premier recours (Grade C).

Prise en charge des formes cliniques modérées

Dans le cas des formes modérées, les signes cliniques et l'évolution sont variables.

L'hospitalisation doit être discutée au cas par cas après l'évaluation clinique par le médecin de 1er recours en prenant en compte les critères de vulnérabilité et d'environnement (cf. ci-dessus).

Les cas à hospitaliser (UHCD ou unité conventionnelle) sont :

- ➔ Les formes modérées relevant d'une oxygénothérapie ($SpO_2 < 92\%$) et/ou nécessitant un support nutritionnel (diminution d'au moins 50 % des apports habituels sur 3 prises successives) ;
- ➔ Les formes modérées associées à l'un des critères de vulnérabilité suivants :
 - âge < 2 mois, en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) (grade B),
 - cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie neuromusculaire, polyhandicap, déficit immunitaire,
 - contexte médico-socio-économique ou de recours aux soins ne permettant pas un retour à domicile.

Prise en charge des formes cliniques graves

Les formes graves relèvent d'une hospitalisation systématique (Grade B).

Les hospitalisations en réanimation ou en unité de soins intensifs reposent sur (Grade avis d'expert) :

- ➔ la constatation d'apnée(s) ;

- ➔ l'épuisement respiratoire évalué sur la clinique, la capnie ($\geq 46\text{-}50$ mm Hg) et le pH ($\leq 7,34$) ;
- ➔ une augmentation rapide des besoins en oxygène.

Prise en charge préventive

La prise en charge médicale d'une infection à VRS repose principalement sur une approche préventive par l'administration d'anticorps monoclonaux : SYNAGIS (palivizumab) et BEYFORTUS (nirsévimab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque.

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention par BEYFORTUS (nirsévimab) a été étendue aux nourrissons sans facteur de risque dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Depuis 2024, deux stratégies de prévention contre les bronchiolites à VRS chez les nouveau-nés et nourrissons sont actuellement disponibles en France : l'immunisation passive par anticorps monoclonaux BEYFORTUS (nirsévimab) et la vaccination maternelle (ABRYSVO (RSVpreF)).

Tableau 3. Différences entre les deux stratégies d'immunisation passive selon la fiche d'information « Bronchiolite : Comment protéger votre futur bébé d'une forme grave ? » publiée par la HAS en août 2024 (mise à jour octobre 2024)³⁸

Immunisation passive par anticorps monoclonaux	Vaccination maternelle
Cette stratégie d'immunisation consiste en l'administration d'un anticorps monoclonal ciblant la protéine de fusion (F) du VRS. En se fixant à cette protéine, l'anticorps inhibe la fusion membranaire, empêchant l'entrée du VRS dans les cellules. Le nourrisson ne fabrique pas d'anticorps mais reste protégé contre le VRS pour une durée minimale de 5 mois, grâce à la longue demi-vie sanguine des anticorps monoclonaux.	Cette stratégie d'immunisation consiste en l'administration à la mère d'une souche inactivée contenant l'antigène de la protéine F du VRS, entre la 32ème et la 36ème semaine d'aménorrhée d'après les recommandations vaccinales en vigueur. Le vaccin permet à la mère de déclencher sa réponse immunitaire et de fabriquer des anticorps ciblant la protéine F du VRS qui seront transmis au nourrisson par voie transplacentaire. La protection du nouveau-né est maximale au moment de la naissance puis diminue entre 3 et 6 mois.
SYNAGIS (palivizumab) est le premier anticorps monoclonal développé pour la prévention des infections à VRS. Il est recommandé uniquement chez les nouveau-nés et nourrissons à risque accru d'infection sévère à VRS, pendant leur première saison de VRS.	ABRYSVO (RSVpreF) est à ce jour le seul vaccin maternel, développé pour la prévention des infections à VRS. Il permet la protection de tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS.
BEYFORTUS (nirsévimab) est le deuxième anticorps monoclonal développé dans cette indication. Il est recommandé pour tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS, ainsi que 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.	

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

➔ Traitements médicamenteux

Les comparateurs cliniquement pertinents d'ABRYSVO (RSVpreF) sont les médicaments ou toute autre thérapeutique non médicamenteuse indiqués pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nourrissons.

Tableau 4. Liste des traitements médicamenteux ayant l'AMM dans le périmètre de l'évaluation

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l'AMM	Date de l'avis	SMR ISP	ASMR
Anticorps monoclonal				
BEYFORTUS (nirsévimab) Sanofi Pas- teur Europe	BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.	19/07/2023 Inscription	Faible ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab)
			Modéré ISP	ASMR IV dans la prévention (1ère saison)
		02/09/2024 Réévaluation	Modéré ISP	ASMR IV par rapport à SYNAGIS (palivizumab) 1ère et 2ème saison
			Modéré ISP	ASMR IV dans la prévention (1ère saison)
		15/07/2026 Réévaluation	Important ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) 1ère et 2ème saison
			Important ISP	ASMR IV dans la prévention (1ère saison)
SYNAGIS (palivizumab) AstraZeneca AB	SYNAGIS est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique	19/12/2007 Réévaluation	Faible ISP	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge
ENFLONSIA (clesrovimab) MSD France	ENFLONSIA (clesrovimab) est indiqué pour la prévention infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. ENFLONSIA (clesrovimab) doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur.	03/06/2026 Inscription	Important ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) (1ère saison)
			Important ISP	ASMR IV dans la prévention (1ère saison)

➔ Traitements non-médicamenteux

Selon Santé Publique France, des mesures préventives telles que des mesures d'hygiène simples sont envisageables pour réduire le fardeau de cette maladie (gestes barrières, lavage des mains fréquent, port du masque, aération des locaux, lavage des jouets et objets autour de l'enfant, ...)⁶. Ces

⁶ Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/epidemie-de-bronchiolite-en-france-rappel-des-recommandations-de-prevention-et-de-prise-en-charge>

mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des nourrissons les plus jeunes et les plus fragiles.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu du caractère parfois grave du VRS, de sa contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

A ce jour, le besoin médical est partiellement couvert par les alternatives disponibles.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

Les nouvelles données fournies par le laboratoire à l'appui de sa demande de réévaluation sont :

- Les données publiées d'efficacité vaccinale et d'immunogénicité de **l'analyse finale de l'essai clinique de phase III MATISSE⁷** ;
- Les données issues de **six études observationnelles** réalisées en Argentine, au Royaume-Uni, en Angleterre, en Ecosse et en Australie, dont l'objectif était de documenter l'efficacité vaccinale d'ABRYSVO (RSVpreF) sur la protection attendue chez les nourrissons prématurés (< 37 SA), une protection optimale lorsque la vaccination est réalisée ≥ 28 jours avant l'accouchement et une fenêtre d'administration du vaccin ABRYSVO (RSVpreF) plus large ;
- Les données françaises issues des **rapports EPI-PHARE⁸** (mai, novembre et décembre 2025), au cours de la 1^{ère} campagne vaccinale, ayant étudié le profil de sécurité du vaccin ABRYSVO (RSVpreF) et l'impact des deux stratégies combinées de prévention sur les hospitalisations pour IVRI liées au VRS ;
- La publication relative à l'étude de cohorte rétrospective utilisant les données du SNDS et ayant inclus 164 140 nourrissons entre le 1^{er} septembre 2024 et le 28 février 2025, ayant reçu soit le nirsévimab à la naissance, soit étant nés de mères vaccinées par le RSVpreF entre 28 et 36 semaines d'aménorrhée ;
- Les données de tolérance et de sécurité issues de l'essai MATISSE, d'études internationales post-commercialisation aux Etats-Unis (Alami, MacDonald), en Angleterre (Razai), en Argentine (Scruzzi) et du dernier PSUR en vigueur ;
- Une étude réalisée en France par le laboratoire, visant à décrire le fardeau hospitalier des infections dues au VRS chez les nourrissons (**EPIBREATHE**).

⁷ Eric A. F. Simões et al., « Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial », *Obstetrics and Gynecology* 145, no 2 (2025): 157-67, <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005816>.

⁸ « Prévention des hospitalisations pour bronchiolite : efficacité comparative Beyfortus vs Abrysvo », EPI-PHARE, 22 décembre 2025, <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/efficacite-beyfortus-abrysvo-vrs/>.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données déjà examinées par la CT

Pour appel, les principales données d'immunogénicité, d'efficacité et de tolérance disponibles sont détaillées dans le RCP et dans les recommandations du collège de la HAS, relatives au vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) :

L'examen initial⁹ du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) avait reposé sur :

- **Une étude de phase III (MATISSE)** contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (États-Unis, Afrique du Sud, Argentine, Japon, Taïwan, Espagne, Gambie, Pays-Bas, Chili, Finlande, Nouvelle Zélande, Philippines, Mexique, Brésil, Danemark, Canada, Australie, République de Corée) d'une durée de 24 mois, ayant recruté des femmes enceintes entre le 17/06/2020 et le 03/10/2022. Cette étude a été réalisée chez 7 128 nourrissons dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité (réduction des IVRI et des IVRI sévères dues au VRS nécessitant une consultation médicale et survenant dans les 90 jours, 120 jours, 150 jours et 180 jours après la naissance (co critère de jugement principaux)) et la tolérance du vaccin ABRYSSVO (RSVpreF) chez les nouveau-nés de mères vaccinées pendant la grossesse ;
- **Une étude de phase IIb (SAVVY)**, contrôlée versus placebo, randomisée, en aveugle, multicentrique dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'ABRYSSVO (RSVpreF) chez 778 femmes enceintes ;
- **Une étude de phase IIb (C3671004)**, contrôlée versus placebo, randomisée, en aveugle (observateur), dont l'objectif principal était d'évaluer la sécurité et la réponse immunitaire induite par ABRYSSVO (RSVpreF) en cas de co-administration avec le vaccin combiné dTca (Diphtérie, Tétanos, Coqueluche acellulaire) par rapport à l'administration du vaccin combiné dTca seul chez des femmes non enceintes ;
- **Une étude de phase III (C3671006)**, de non-infériorité, contrôlée versus placebo, randomisée, qui a évalué la réponse immunitaire induite par ABRYSSVO (RSVpreF) en cas de co-administration avec le vaccin inactivé contre la grippe saisonnière (VIGS) par rapport à l'administration séquentielle du VIGS puis de RSVpreF un mois plus tard, chez des sujets adultes âgés de 65 ans et plus ;
- **Une étude de phase IIa (WI257521)**, contrôlée versus placebo, randomisée dont l'objectif principal était d'évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la tolérance d'ABRYSSVO (RSVpreF) dans une étude dite « de provocation » ou étude de modèle d'infection humaine (*Human Challenge Study*) chez des sujets âgés de 18 à 50 ans afin de documenter l'efficacité du vaccin RSVpreF sur la diminution de l'excrétion virale.

Les principaux résultats étaient les suivants :

→ Données d'immunogénicité

- A ce jour, aucun corrélat de protection n'est établi pour la prévention des infections par le VRS. Les données d'immunogénicité doivent donc être interprétées avec précaution et ne permettent pas de conclure, à elles seules, à une protection chez le nouveau-né.
- Les données d'immunogénicité disponibles à ce jour chez la femme enceinte, le nouveau-né et le nourrisson sont principalement issues des analyses intermédiaires aux États-Unis de l'étude de phase IIb SAVVY (406 femmes enceintes et 403 nourrissons). Les données d'immunogénicité de l'étude pivot MATISSE ne seront disponibles qu'à la fin de l'étude,

⁹ HAS. Avis de la Commission de la Transparence sur ABRYSSVO du 10 juillet 2024.

estimée fin 2024. L'anticorps monoclonal nirsévimab (BEYFORTUS) et le vaccin ABRYSV0 (RSVpreF) ayant fait l'objet d'un développement concomitant, aucune donnée d'immunogénicité comparative entre les deux produits n'est donc disponible.

- Chez les femmes enceintes, les résultats de l'étude SAVVY ont montré que la vaccination par ABRYSV0 (RSVpreF) à différentes doses et formulations (dont celle de l'AMM), ayant été réalisée en moyenne 7 semaines avant l'accouchement, a induit des taux d'anticorps neutralisants contre les VRS A et B plus élevés que dans le groupe placebo à partir de 2 semaines après la vaccination et jusqu'à 6 mois après l'accouchement. Les taux d'anticorps ont été comparables après une vaccination à la dose de 120 µg (dose retenue pour la formulation de l'AMM) ou 240 µg de ABRYSV0 (RSVpreF). Même si les taux d'anticorps maternels ont été plus élevés dans les groupes vaccinés avec un adjuvant, aucun bénéfice n'a été noté sur les taux observés chez le nourrisson.
- Les prélèvements effectués au niveau du cordon et chez le nourrisson ont montré que les anticorps neutralisants ont été transférés efficacement par voie transplacentaire de la mère au nourrisson. Dans cette étude, le taux d'anticorps neutralisants obtenu dans le sang du cordon a été comparable quelle que soit la date de vaccination de la mère entre 24 et 36 semaines d'aménorrhée. Le rapport de transfert transplacentaire a été estimé de 1,41 à 2,10 permettant ainsi d'obtenir des taux d'anticorps chez le nouveau-né supérieurs à ceux de la mère, quel que soit le délai 14 à ≤ 30 jours ou > 30 jours entre la vaccination et l'accouchement. La demi-vie estimée des titres d'anticorps neutralisants chez les nourrissons pour les VRS A et B combinés a varié de 39 à 40 jours.

→ Données d'efficacité vaccinale

- L'efficacité vaccinale d'ABRYSV0 (RSVpreF) chez les nourrissons nés de mère vaccinées pendant la grossesse a été évaluée dans une étude de phase III (MATISSE), contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, en groupe parallèle, multicentrique.

→ Au total, 7 128 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse ont été inclus, 3 570 dans le groupe ABRYSV0 (RSVpreF) et 3 558 dans le groupe placebo.

Un seul des deux co-critères de jugement de cette étude a montré une supériorité statistiquement significative. Les résultats de l'étude ont montré :

- une réduction non significative des cas d'IVRI-VRS dans les 90 jours suivant la naissance, avec une **EV = 57,1 %**, **IC_{99,5%} = [14,7 ; 79,8]**, **NS** (borne inférieure de l'intervalle de confiance inférieure au seuil de 20 % prédéfini au protocole de l'étude) ;
- une réduction significative des cas d'IVRI-VRS sévères à J90, 120, 150 et 180, respectivement : **EV = 81,8 %**, **IC_{99,5%} = [40,6 ; 96,3]**, 73,9 %, **IC_{97,58%} = [45,6-88,8]**, 70,9 %, **IC_{97,58%} = [44,5 ; 85,9]**, 69,4 %, **IC_{97,58%} = [44,3 ; 84,1]**.
- Les résultats sur les critères de jugement secondaires ont montré :
 - une réduction des hospitalisations de 67,7 %, **IC_{99,17%} = [15,9 ; 89,5]** à J90 après la naissance avant de diminuer aux différents intervalles de temps, respectivement à J120, 150, 180 et 360 après la naissance : 59,5 %, **IC_{99,17%} = [8,3 ; 83,7]**, 56,4 %, **IC_{99,17%} = [5,2 ; 81,5]**, 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 %, **IC_{99,17%} = [17,6 ; 62,9]** ;
 - une réduction des IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale jusqu'à 360 jours après la naissance de : 41,0 %, **IC_{99,17%} = [16,2 ; 58,9]**.

3.2.2 Nouvelles données disponibles

3.2.2.1 Analyse finale de l'essai clinique de phase III MATISSE

Pour rappel, les femmes avec grossesse à haut risque (notamment, risque d'accouchement prématuré, grossesse multiple ou ayant déjà eu un enfant atteint d'une malformation congénitale) étaient exclues de l'étude.

L'analyse finale est descriptive ; les résultats à 180 jours suivant la naissance ont été cohérents avec ceux de l'analyse intermédiaire.

Au total, 7 420 femmes ont participé à l'essai entre le 17-juin-2020 et le 27-oct-2023, et 7307 enfants sont nés (3 660 RSVpreF et 3 647 placebo). A titre exploratoire, un effet significatif sur les cas d'IVRI-VRS nécessitant une consultation médicale dans les 90 jours suivant la naissance a été observé (IC >20 %).

Tableau 5. Analyse finale – Résultats descriptifs - Efficacité vaccinale du vaccin ABRYSVO contre les IVRI-VRS et les IVRI-VRS sévères nécessitant une consultation médicale à J90, 120, 150, 180 après la naissance

	Abrysvo N = 3 585	Placebo N = 3 563	Efficacité vaccinale
	Nombre de cas, n(%)	Nombre de cas, n(%)	Efficacité vaccinale % [IC_{95%}]
Infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale			
J90 après la naissance	25 (0,7)	59 (1,7)	57,6 [31,3 ; 74,6]
J120 après la naissance	40 (1,1)	88 (2,5)	54,5 [33,2 ; 69,5]
J150 après la naissance	55 (1,5)	110 (3,1)	52,5 [30,3 ; 64,5]
J180 après la naissance	67 (1,9)	132 (3,7)	49,2 [31,4 ; 62,8]
Infections sévères des voies respiratoires inférieures dues au VRS nécessitant une consultation médicale			
J90 après la naissance	6 (0,2)	34 (1,0)	82,4 [57,5 ; 93,9]
J120 après la naissance	13 (0,4)	49 (1,4)	73,5 [50,3 ; 86,8]
J150 après la naissance	18 (0,5)	61 (1,7)	70,5 [49,4 ; 83,6]
J180 après la naissance	21 (0,6)	70 (2,0)	70,0 [50,6 ; 82,5]

3.2.3 Etudes observationnelles

3.2.3.1 Etude du groupement EPI-PHARE (SNDS)¹⁰ : Comparaison du bénéfice de l'immunisation par nirsévimab versus la vaccination par RSVpreF (rapport en décembre 2025 et publication JAMA en 2026)^{11,12,13}

L'étude issue du rapport EPI-PHARE a été publiée en 2026 (Jabagi 2026).

L'objectif principal de cette étude était de comparer, en conditions réelles d'utilisation, chez les femmes enceintes et chez les nourrissons, en France lors de la campagne de vaccination 2024–2025, deux stratégies de prévention des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) chez le nourrisson : la vaccination maternelle par le vaccin RSVpreF (ABRYSVO), visant à conférer une l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons par transfert transplacentaire d'anticorps, et l'immunisation passive directe du nourrisson par l'anticorps monoclonal nirsévimab (BEYFORTUS), avec une attention particulière portée au risque de naissance prématurée.

Il s'agit d'une étude de cohorte comparant les enfants traités par nirsévimab aux enfants nés de mère vaccinée par ABRYSVO, appariée (ratio 1:1) sur : date de sortie de maternité, sexe, âge gestationnel et région, sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

La population était les enfants nés en France métropolitaine entre 01-sep-2024 et 31-dec-2024.

Ont été exclus :

- Les enfants sortis de maternité avant le 01-oct-2024 (date de la première sortie d'un nouveau-né de mère vaccinée) (n = 14 145)
- Les enfants nés de mère ayant été vaccinée < 32 ou > 36 semaines de gestationnel (la vaccination étant recommandée au 8e mois de la grossesse) (n=6 828)
- Les enfants ayant reçu nirsévimab et nés d'une mère vaccinée (n= 3716)
- Les enfants nés dans les 14 jours après la vaccination maternelle (n=1216)

Les groupes étaient :

- Intervention : immunisation passive du nouveau-né par nirsévimab à la maternité (Date injection nirsévimab : date sortie de maternité) ;
- Contrôle : immunisation maternelle par vaccin RSVpreF (ABRYSVO) entre 32 et 36 semaines de gestation (Date vaccination : date de sa paire).

Le critère de jugement principal était l'hospitalisation pour IVRI associée au VRS, définie sur les codes CIM10 de bronchiolite, pneumonie, et bronchite aiguë.

Les critères de jugements secondaires étaient : admission en réanimation pédiatrique (pediatric intensive care unit, PICU), admission à une unité de dépendance, besoin ventilatoire et oxygénothérapie.

Analyse statistique (28-fev-2025)

Après appariement, une pondération inverse par probabilité de traitement basée sur un score de propension estimé par régression logistique, a été appliquée. Des rapports de risques instantanés (hazard

¹⁰ « Prévention des hospitalisations pour bronchiolite : efficacité comparative Beyfortus vs Abrysvo », EPI-PHARE, 22 décembre 2025, <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/efficacite-beyfortus-abrysvo-vrs/>.

¹¹ « Utilisation du vaccin Abrysvo chez les femmes enceintes », EPI-PHARE, 5 mai 2025, <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-abrysvo-femmes-enceintes/>; Amélie Gabet et al., « Social and Regional Inequalities in Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination in France », JAMA Network Open 8, no 9 (2025): e2533530, <https://doi.org/10.1001/jama-networkopen.2025.33530>.

¹² Jabagi MJ et al. Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization in Newborns. JAMA. 2026 Mar 3;335(9):787-798. doi: 10.1001/jama.2025.24082. PMID: 41428474; PMCID: PMC12723599.

¹³ Jabagi MJ et al. « Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization in Newborns », JAMA, publication en ligne anticipée, 22 décembre 2025, <https://doi.org/10.1001/jama.2025.24082>.

ratios, HR) ont été estimés par des modèles de Cox sur la base pondérée ; l'effet ciblé était l'effet moyen du nirsévimab *versus* vaccin ABRYSV0.

Un total de 62 340 (72,9 %) enfants ont reçu nirsévimab et 23 136 (27,1 %) nés de mère ayant reçu ABRYSV0 (RSVpreF).

La population étudiée comprenait 42 560 nourrissons, dont 51,7 % étaient des garçons et 98,7 % étaient nés à terme.

Parmi ces enfants, 21 280 (34 %) enfants du groupe nirsévimab ont été appariés à 21 280 témoins, âge moyen 3,7 mois, 51,7 % de sexe masculin, 98,7 % nés à terme.

Les deux groupes différaient avant et après appariement notamment sur le poids de naissance (plus faible pour l'âge gestationnel dans le groupe nirsévimab que dans le groupe vacciné par RSVpreF) et l'indice de privation (plus élevé dans le groupe nirsévimab que dans le groupe vacciné par RSVpreF), l'âge maternel (plus jeunes dans le groupe nirsévimab) et le lieu de naissance (plus souvent public dans le groupe nirsévimab).

Le suivi médian était de 84 jours.

Au total, 481 hospitalisations pour IVRI associée au VRS (le plus souvent une bronchiolite, n= 464) ont été observées dont 212 (44,1 %) dans le groupe nirsévimab et 269 (55,9 %) dans le groupe RSVpreF.

Dans la population appariée (21 280 enfants par groupe), le risque d'hospitalisation pour une IVRI associée au VRS a été de 1,0 % dans le groupe nirsévimab *versus* 1,3 % dans le groupe RSVpreF, soit une différence absolue de risque de -0,3 % (IC95 % [-0,5 ; -0,1]).

Dans l'analyse de Cox pondérée par score de propension, le groupe nirsévimab a été associé à une diminution du risque instantané d'hospitalisation pour une IVRI associée au VRS par rapport au groupe RSVpreF (HR = 0,74 ; IC95 % [0,61 ; 0,88]).

Les critères secondaires (HR pondérés) exploratoires ont été :

- Admission en unité de soins intensifs : HR = 0,58 (IC95 % [0,42 ; 0,80]) ;
- Besoin en support ventilatoire : HR = 0,57 (IC95 % [0,40 ; 0,81]) ;
- Besoin en oxygène : HR = 0,56 (IC95 % [0,38 ; 0,81]).

Les auteurs ont souligné plusieurs limites de cette étude. Tout d'abord, un possible manque de transposabilité ne peut être exclu dans la mesure où, du fait de la disponibilité du vaccin RSVpreF à partir du mois de septembre et de l'appariement réalisé sur la date de naissance, les nourrissons inclus étaient nés plus tardivement au cours de la saison du VRS. Par ailleurs, l'étude a été réalisée lors de la première saison de déploiement de la vaccination maternelle contre le VRS en France, dans un contexte où l'éligibilité à la vaccination était limitée aux femmes enceintes entre 32 et 36 semaines de grossesse, alors que l'OMS recommande une vaccination dès la 28e semaine de grossesse. Le suivi était en outre limité à une seule saison épidémique, ne permettant pas d'évaluer la persistance de la protection. Enfin, l'utilisation de données médico-administratives n'a pas permis d'analyser les résultats selon les sous-types du VRS. Des biais de mesure ou de classification, ainsi qu'un biais de confusion résiduel lié à des facteurs non mesurés, inhérents au caractère observationnel de l'étude, ne peuvent être exclus.

3.2.3.2 Etude de cohorte comparant immunisation néonatale par BEYFORTUS (nirsévimab) et vaccination maternelle par ABRYSSVO (RSVpreF) (2026) (SNDS)¹⁴

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'immunisation du nouveau-né par BEYFORTUS (nirsévimab) vs la vaccination maternelle par ABRYSSVO(RSVpreF) sur la base des données issues du Système National des Données de Santé (SNDS).

La population était tout enfant né en France entre 01-sep-2024 et 28-fev-2025, ayant reçu soit BEYFORTUS, soit né d'une mère vaccinée entre 28 et 36 semaines de gestation par ABRYSSVO (RSVpreF), et au moins 14 j avant la naissance, à l'exclusion des jumeaux, des enfants non immunisés, nés de mères <15 ans ou > 50 ans, sans lien possible à la mère dans le SNDS, et des enfants décédés dans le suivi sans hospitalisation pour infection au VRS.

Le critère de jugement était l'hospitalisation pour infection des voies respiratoires inférieures (IVRI) liées au VRS survenant avant l'âge de 6 mois.

L'hypothèse était une réduction relative de 30 % du risque d'hospitalisation pour IVRI associée au VRS chez les enfants traités par nirsévimab ; pour atteindre une puissance de 90%, un effectif de 19 506 enfants était requis (soit 2 groupes de 9 753) ; le risque de base n'était pas précisé.

Le contrôle des facteurs de confusion était double :

- Appariement 1 :1 sur date de naissance (avec caliper de 7 jours), région de naissance, et sexe.
- Pondération inverse sur probabilité de traitement (poids ATE), déduit d'un score de propension (à recevoir BEYFORTUS) incluant sexe, région de naissance, âge de la mère, poids de naissance, index de déprivation, pathologie respiratoire chronique, mucoviscidose, pathologie congénitale cardiaque, urogénitale, musculosquelettique, crâniofaciale et autres, immunodépression, malformations, dysplasie bronchopulmonaire, VIH et troubles hémorragiques.

Une différence moyenne standardisée (standardized mean difference, SMD) était calculée avant et après pondération, une valeur $\leq 0,10$ considérée comme acceptable (valeur consensuelle).

Les tailles effectives d'échantillon (effective sample size, ESS) après pondération devaient aussi être calculées.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées, avec poids de recouvrement (overlapping weights, OVL), poids d'ATT (effet moyen du traitement chez les traités), en modifiant les variables du score, et en excluant les poids extrêmes.

L'estimation de l'effet sur la base pondérée reposait sur une régression logistique.

A partir des 103 062 enfants traités par BEYFORTUS, 42 098 (40,8 %) ont été appariés à 42 098 (68,9 %) des 61 078 nouveau-nés d'une mère vaccinée par ABRYSSVO.

Après pondération pour poids d'ATE (effet moyen du traitement dans toute la population), il est à noter une augmentation (attendue) des effectifs pondérés des 2 groupes, avec des ESS (taille d'échantillon effective) respectives de 84 270 et 84 196, représentant chacun 200 % de l'effectif initial apparié, mais les SMD des variables incluses dans le score sont toutes $<0,10$.

Les estimations ont été en faveur d'une supériorité de BEYFORTUS sur ABRYSSVO.

¹⁴ Valtuille Z et al. Effectiveness of nirsevimab immunisation after birth versus RSVpreF maternal vaccination in preventing RSV-related hospitalisations in infants: a population-based retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2026; published online May 7. doi:10.1016/S2352-4642(26)00075-1.

À 6 mois, ont été rapportées 350 hospitalisations (0,83 %) dans le groupe BEYFORTUS et 403 hospitalisations (0,96 %) dans le groupe vaccination maternelle (ABRYSVO), soit une réduction relative de 22 % du risque d'hospitalisation en faveur de BEYFORTUS : OR = 0,78 (IC95 % [0,70–0,86]).

Les analyses exploratoires selon le délai entre la vaccination maternelle et l'accouchement ont montré un avantage du nirsévimab lorsque la vaccination RSVpreF avait été réalisée moins de 8 semaines avant la naissance. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'a été observée lorsque la vaccination maternelle avait été administrée au moins 8 semaines avant l'accouchement (OR = 1,01 ; IC95 % [0,77 ; 1,32]).

Les limites sont les biais de sélection, une seule saison, biais de mesure et de biais de confusion résiduel, et le choix d'un modèle logistique ignorant le délai de survenue des hospitalisations.

3.2.3.3 Etudes observationnelles à l'étranger

Le tableau suivant résume les estimations apportées, à titre indicatif, par les études observationnelles à l'étranger.

Tableau 6. Etudes observationnelles avec un schéma vaccinal d'une dose, hors France, à titre indicatif

Etude	Type d'étude	Effectifs N	Population / critères d'inclusion	Résultats principaux
Berni (Gonzalo) – Argentine 01/04-30/09/2024 ¹⁵ 01/04-30/09/2025 ¹⁶	Etude observationnelle multicentrique cas-témoin avec schéma de type test négatif	633 nourrissons (1ère saison, 2024) 1 143 nourrissons (sur 2 saisons cumulées, 2024 et 2025)	Nourrissons âgés de 0 à 6 mois hospitalisés pour IVRI testés pour le VRS	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI associées au VRS estimée à 78,6 % (IC95 % : 62,1–87,9) chez les nourrissons âgés de 0 à 3 mois, et à 71,3 % (IC95 % : 53,3–82,3) chez ceux âgés de 0 à 6 mois lors de la 1ère saison (2024).
Gentile – Argentine / 01/01 – 31/10/2025 ¹⁷	Etude observationnelle multicentrique cas-témoin nichée dans une cohorte avec schéma de type test négatif	1 340 nourrissons hospitalisés et 187 inclus	Nourrissons de moins de 6 mois, nés après le 15 mars 2024, hospitalisés pour infection respiratoire basse testés pour le VRS	Efficacité vaccinale non ajustée contre les hospitalisations pour infection respiratoire basse liées au VRS estimée à 68,2 % (IC95 % : 33,1–84,9) ; Efficacité estimée à 78,7 % (IC95 % : 51,4–90,7) après ajustement sur l'âge < 3 mois, la prématurité et l'existence d'une maladie respiratoire chronique,
Williams – Royaume-Uni / 30/09/2024 – 20/01/2025 ¹⁸	Etude observationnelle multicentrique cas-témoin avec schéma de type test négatif	537 nourrissons	Nourrissons de 0 à 5 mois, nés après le 12 août 2024 (Ecosse) ou le 1er septembre (Angleterre), hospitalisés	Efficacité vaccinale ajustée contre les hospitalisations pour IVRI associées au VRS estimée à :

¹⁵ Gonzalo Pérez Marc et al., « Real-World Effectiveness of RSVpreF Vaccination during Pregnancy against RSV-Associated Lower Respiratory Tract Disease Leading to Hospitalisation in Infants during the 2024 RSV Season in Argentina (BERNI Study): A Multicentre, Retrospective, Test-Negative, Case–Control Study », The Lancet Infectious Diseases 25, no 9 (2025): 1044-54, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00156-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00156-2).

¹⁶ Rearte A et al., “Effectiveness of maternal RSVpreF vaccination during pregnancy against infant hospitalisation for RSV associated lower respiratory tract disease during two RSV seasons in Argentina (BERNI Study): multicentre test-negative design study” (en cours de publication)

¹⁷ Gentile A et al., « Maternal Immunization With RSVpreF Vaccine: Effectiveness in Preventing Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalizations in Infants Under 6 Months in Argentina: Multicenter Case-Control Study », The Pediatric Infectious Disease Journal 44, no 10 (2025): 988-94, <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000004878>.

¹⁸ Thomas C. Williams et al., « Bivalent Prefusion F Vaccination in Pregnancy and Respiratory Syncytial Virus Hospitalisation in Infants in the UK: Results of a Multicentre, Test-Negative, Case-Control Study », The Lancet Child & Adolescent Health 9, no 9 (2025): 655-62, [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(25\)00155-5](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(25)00155-5).

			pour IVRI testés pour le VRS	– 58 % (IC95 % : 28–75) n'importe quel moment avant l'accouchement ; – 72 % (IC95 % : 48–85) chez les nourrissons nés plus de 14 jours après la vaccination maternelle
Rapport UKHSA – Angleterre / 30/09/2024 – 30/03/2025 ¹⁹	Etude observationnelle cas-témoin avec schéma de type test négatif	3 251 nourrissons	Nourrissons de 0 à 6 mois, nés d'une mère vaccinée à partir de 28 SA, testés pour le VRS et hospitalisés	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI associées au VRS estimée à 83,7 % (IC95 % : 78,6–87,6)
Public Health Scotland – Ecosse / 12/08/2024 – 31/03/2025 ²⁰	Etude nationale cas-témoin nichée dans une cohorte, complétée par une analyse de cohorte appariée	350 nourrissons hospitalisés et 3 471 témoins appariés	Nourrissons âgés de ≤ 90 jours hospitalisés pour IVRI testés VRS positif	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour infection respiratoire basse liées au VRS estimée à 82,9 % (IC95 % : 75,9–87,8)
Streeton – Australie / 01/03/2025 – 28/02/2026 ²¹	Etude observationnelle cas-témoins avec schéma de type test négatif	1 012 nourrissons	Nourrissons âgés de 0 à 6 mois hospitalisés pour IRA et testés pour le VRS	Efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI associées au VRS estimée à 77,8 % (IC95 % : 66,3–85,3)

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données des études cliniques

Au total, plus de 4 000 femmes enceintes et nourrissons ont été inclus dans le cadre de l'évaluation d'ABRYSVO (RSVpreF).

Les données de tolérance ont montré un bon profil de tolérance avec des réactions locales et des événements systémiques survenant après l'administration du vaccin RSVpreF d'intensité légère à modérée dans la majorité des cas.

Les événements indésirables (EI) rapportés chez les femmes enceintes montrent :

- ➔ une incidence d'EI dans le mois suivant la vaccination comparable entre les groupes RSVpreF et placebo : 13,8 % versus 13,1 %. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée ; l'incidence des EI graves (EIG) a été comparable entre les groupes RSVpreF et placebo : 1,7 % versus 1,3 % ;
- ➔ une incidence d'EI considérés comme liés à la vaccination de 0,4 % dans le groupe RSVpreF versus 0,2 % dans le groupe placebo ;
- ➔ une incidence d'EIG suite à la vaccination jusqu'à 6 mois après l'accouchement comparable entre les deux groupes : 16,2 % versus 15,2 %. Aucun EI ayant entraîné la mort du fœtus ou de la mère n'a été rapporté comme lié à la vaccination.

¹⁹ Alec Cobbold et al., RSV Epidemiological Post-Marketing Surveillance Report on the First Season of Abrysvo Bivalent PreF Vaccine in England, s. d. (non publié)

²⁰ Isobel McLachlan et al., « Effectiveness of the maternal RSVpreF vaccine against severe disease in infants in Scotland, UK: a national, population-based case-control study and cohort analysis », The Lancet Infectious Diseases, publication en ligne anticipée, 29 novembre 2025, [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(25\)00624-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(25)00624-3).

²¹ Ushma Wadia et al., "Maternal RSVpreF vaccine effectiveness against respiratory syncytial virus in hospitalized infants" (en cours de publication)

Les EI rapportés chez le nourrisson ont été :

- une incidence d'EI dans le mois suivant la naissance de 37,1 % dans le groupe RSVpreF versus 34,5 % dans le groupe placebo. La plupart des EI ont été d'intensité légère ou modérée ; l'incidence des EI sévères a été comparable entre les groupes : 4,5 % versus 3,8 % ;
- une incidence des EIG entre la naissance et l'âge de 24 mois de 17,5 % dans chacun des deux groupes. Dans les deux groupes, la plupart des EIG ont été rapportés entre la naissance et l'âge de 1 mois ($\leq 15,5$ %). Les anomalies congénitales considérées comme EIG ont été rapportées de manière comparable entre les groupes : 5,0 % versus 6,2 % ;
- un faible poids de naissance du nourrisson a été rapportée de manière comparable entre les groupes : 5,1 % versus 4,3 % ;
- des naissances prématurées ont été rapportées chez 370 nourrissons avec une incidence de 5,7 % ($n = 201$), $IC_{95\%} = [4,9 ; 6,5]$ dans le groupe RSVpreF versus 4,7 % ($n = 169$), $IC_{95\%} = [4,1 ; 5,5]$ dans le groupe placebo. Parmi ces naissances, 90 % des nourrissons sont nés entre 34 et < 37 semaines d'aménorrhée et la proportion de naissances survenues dans les 7 jours suivant la vaccination a été comparable entre les groupes : 5,5 % versus 7,7 %.

3.3.2 Etude du groupement EPI-PHARE (SNDS) : Issues maternelles et fœtales associées au RSVpreF²²

Il s'agit d'une étude de cohorte, nationale, populationnelle, réalisée à partir du Système National des Données de Santé (SNDS), exposée (femmes vaccinées par ABRYVO), non exposée (non vaccinées) appariée (ratio 1:1) sur l'âge au début de la grossesse (± 1 an), la région (15 régions), la semaine de conception, l'âge gestationnel à la date index (± 3 jours), les grossesses multiples, le vaccin antigrippal pendant la grossesse et les antécédents de prématurité.

L'objectif était d'évaluer les issues maternelles et fœtales associées à la vaccination par ABRYVO (RSVpreF) chez les femmes enceintes en France lors de la première campagne de vaccination 2024–2025, avec une attention particulière portée au risque de naissance prématurée.

La population incluse était celle des femmes enceintes susceptibles d'atteindre ≥ 36 semaines d'aménorrhée entre le 15-sep-2024 et le 31-déc-2024 et ayant accouché avant le 31-déc-2024.

Les critères de jugement étaient multiples :

- la survenue d'un accouchement prématuré, défini comme un accouchement intervenant avant 37 semaines complètes de gestation ;
- la survenue d'un accouchement dans la semaine ou dans les trois semaines suivant la date de vaccination ;
- les issues fœtales, comprenant également la mort fœtale in utero ainsi que le poids de naissance petit pour l'âge gestationnel (small for gestational age, SGA), défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile pour l'âge gestationnel ;
- la survenue d'une césarienne, qu'elle soit programmée ou réalisée en urgence, ainsi que les hémorragies du post-partum, reflétant des complications péri-partum potentiellement sévères. Les facteurs pris en compte étaient sociodémographiques, liés à la grossesse, les antécédents médicaux et les comorbidités ;
- la survenue de prééclampsie, incluant ses formes compliquées telles que le syndrome HELLP (hémolyse, élévation des enzymes hépatiques et thrombopénie) ;

²² Gabet A et al. Maternal and Neonatal Outcomes After Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccination During Pregnancy: Analysis From the 2024–2025 Immunization Campaign in France. *Obstetrics & Gynecology*, 2025. DOI: 10.1097/AOG.0000000000006121

- les événements maternels graves ont été appréhendés à travers l'évaluation des événements cardiovasculaires majeurs (accidents coronariens, accidents vasculaires cérébraux, embolies pulmonaires) ainsi que le décès maternel, jusqu'à une semaine après l'accouchement.

Après appariement, une pondération inverse par probabilité de traitement a été appliquée. Les données de survie ont été modélisées par un modèle de Poisson, avec analyses de sensibilité selon un modèle de Cox. Il est à noter que la régression de Poisson peut être considérée comme un cas particulier du modèle de Cox sous l'hypothèse d'un risque de base constant : ainsi le modèle de Poisson, contrairement au modèle de Cox, suppose un risque d'événement constant dans le temps.

Au total, 29 032 femmes enceintes ayant accouché avant décembre 2024 ont été vaccinées avec ABRYSCO avant décembre 2024, dont 24 891 (86 %) appariées à une femme non vaccinée. L'âge gestationnel médian au moment de la vaccination était de 34,7 semaines.

La comparaison, après appariement des 2 groupes, a mis en évidence des différences (notamment, sur les antécédents de césarienne (10 % chez les vaccinées vs 11 % chez les non vaccinées), de multiparité (24 % vs 30 %), diabète (15 % vs 16 %), PMA (7 % vs 5 %) ainsi que sur les autres vaccins : coqueluche (96 % vs 78 %), et COVID-19 (7 % vs 5 %). Après pondération, ces différences ont disparu (avec des SMD proches de 0).

Les estimations n'ont trouvé aucune différence significative sur les critères de jugement en faveur d'un surrisque d'événement (tous les IC incluant la valeur 1).

Cependant, le nombre d'événements est rare, limitant la puissance statistique de ces comparaisons.

Les analyses en sous-groupes ont suggéré de potentiels surrisques (de prématurité et de prééclampsie) chez les femmes d'âge gestationnel faible ou >30 ans.

Les analyses de sensibilité basées sur un modèle de Cox ont rapporté des résultats proches sauf sur certains sous-groupes : notamment, le surrisque observé après pondération de prééclampsie en cas d'âge gestationnel <32 SA (HR= 1,44 (0,95-2,18)) a augmenté dans le sous-groupe des femmes vaccinées contre la coqueluche (IRR=1,73, [1,06-2,83]).

Les limites de cette étude sont liées à :

- leur schéma rétrospectif reposant sur des données observationnelles du SNDS (risque de biais sélection, de mesure et de classification), dont l'analyse ne peut avoir pris en compte tous les facteurs pronostiques (source d'un biais de confusion résiduel) ;
- la sélection des femmes susceptibles d'atteindre ≥ 36 semaines d'aménorrhée entre le 15-sep-2024 et le 31-déc-2024 et ayant accouché avant le 31-déc-2024 pour mesurer le risque de prématurité ;
- le modèle choisi dans l'analyse principale, qui suppose un risque d'événement constant dans le temps.

3.3.3 Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR d'ABRYSCO (RSVpreF) version 0.3 datant du 27 juin 2023 est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Non
Risques importants potentiels	Syndrome de Guillain-Barré (SGB) (sujets âgés)
Informations manquantes	Utilisation chez les femmes enceintes immunodéprimées et les grossesses à haut risque

3.3.4 Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Femmes enceintes

Chez les femmes enceintes de 24 à 36 semaines d'aménorrhée, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Dans la majorité des cas, les réactions locales et systémiques chez les mères participantes ont été de sévérité légère à modérée et se sont résolues dans les 2 à 3 jours suivant leur apparition.

Les effets indésirables sont répertoriés selon les catégories de fréquence suivantes : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; Très rare ($< 1/10\ 000$) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables rapportés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes, par ordre décroissant de gravité. »

Tableau des effets indésirables suite à l'administration d'ABRYSVO

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables Personnes enceintes âgées de ≤ 49 ans
Affections du système nerveux	
Céphalées	Très fréquent
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Myalgie	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Douleurs au site de vaccination	Très fréquent
Rougeur au site de vaccination	Fréquent
Gonflement au site de vaccination	Fréquent

3.4 Modification du parcours de soins

ABRYSVO (RSVpreF) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi par rapport à BEYFORTUS (nirsevimab) ou SYNAGIS (palivizumab) (injection chez la femme enceinte au lieu du nourrisson) et le parcours de soin par son mécanisme d'action conférant une protection immédiate chez le nourrisson avant même sa naissance, quel que soit son profil à risque ou non d'infection à VRS.

3.5 Programme d'études

Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :

➔ Dans l'indication évaluée

Études en vie réelle

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Safety of respiratory syncytial virus stabilised pre-fusion F subunit vaccine (RSVpreF) in pregnant women and their offspring in a real world setting in Europe (C3671026)	Évaluer la tolérance du vaccin RSVpreF chez toutes les femmes enceintes et leurs enfants, y compris les femmes enceintes immuno-déprimées et les grossesses à haut risque.	Soumission du rapport final de l'étude : 30 septembre 2029

➔ Dans d'autres indications

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
----------------	-------------------	---------------------------

Indication d'immunisation active des personnes âgées de 18-59 ans

MONET (C3671023, NCT05842967)	Etude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double-aveugle, en cours évaluant la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité d'ABRYSVO dans les deux sous-populations suivantes : - adultes âgés de 18 à 59 ans à risque élevé d'infections à VRS en raison de comorbidités. - adultes immunodéprimés (environ 100 sujets de 18-59 ans et 100 sujets de ≥ 60 ans).	-
-------------------------------------	---	---

Indication d'immunisation active des personnes âgées de 2-17 ans

PICASSO (C3671016 ; NCT05900154)	Etude de phase I puis II/III évaluant la dose appropriée, la tolérance, la sécurité et l'immunogénicité d'ABRYSVO chez les enfants à risque élevé d'infections à VRS. La phase I (ouverte) identifie la dose d'ABRYSVO à utiliser en phase II/III (double aveugle) dans chaque groupe d'âges : 5-17 ans, et 2-4 ans. La phase II/III évalue la sécurité et l'immunogénicité de chaque niveau de dose sélectionnée en phase I dans chaque groupe d'âge.	-
--	--	---

4. Discussion

Lors de la première évaluation du vaccin ABRYSVO (RSVpreF), en juillet 2024, la CT a donné un avis favorable au remboursement dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024, avec un SMR modéré et une ASMR IV (mineure) du fait notamment d'une réduction non significative de l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures à VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSVO vs 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8], du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance, avec :

- une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, IC_{99,17} % [15,9 ; 89,5] rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les

valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] respectivement à J120, 150, 180 et 360 après la naissance ;

- un impact non démontré sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité imputables aux infections à VRS ;
- l'absence de données comparatives permettant de différencier de manière robuste la vaccination maternelle durant la grossesse par rapport à la stratégie alternative d'immunisation passive dès la naissance par anticorps monoclonal.

Dans le cadre de cette réévaluation, dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS), les nouvelles données disponibles reposent sur l'analyse finale de l'étude pivot de phase III MATISSE, plusieurs études observationnelles nouvelles dont des données issues du rapport EPI-PHARE :

- Sur la réduction relative du risque de formes sévères d'infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) dues au VRS chez les nourrissons jusqu'à 180 jours après la naissance, les nouvelles informations sur l'étude MATISSE (analyse finale) ont confirmé globalement ceux ayant conduit à l'avis précédent de la Commission : EV de 81,8 % (IC_{99,5} % [40,6 – 96,3]) à 90 jours et EV de 69,4% (IC_{97,58} % [44,3 – 84,1]) à 180 jours ; par ailleurs, les résultats sur les IVRI nécessitant une consultation médicale ont été en faveur du vaccin, avec une significativité statistique atteinte dans l'analyse finale à 90 jours ;
- Sur les hospitalisations, les résultats issus d'études observationnelles en vie réelle ont été cohérents avec ceux issus de l'étude pivot et ont suggéré un effet sur la réduction des hospitalisations liées aux IVRI dues au VRS. Des nouvelles données observationnelles internationales ont suggéré une efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS estimée entre 58 % (IC95 % : 28–75) et 83,7 % (IC95 % : 78,6–87,6), toutes études confondues, chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés pour IVRI ;
- Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques inhérentes à ces études, notamment les biais de sélection, de confusion résiduelle et l'hétérogénéité des populations étudiées ;
- Concernant la comparaison des stratégies par vaccination maternelle par ABRYSSVO (RSVpreF) ou de prévention par BEYFORTUS (nirsévimab) sur les hospitalisations des nouveaux nés et nourrissons : les résultats de deux études observationnelles rétrospectives réalisées à partir des données du SNDS (Jabagi 2026 (EPI-PHARE) ; Valtuille 2026) ont comparé, chez des nouveau-nés d'âge nés au cours de la saison du VRS, l'immunisation de l'enfant par BEYFORTUS (nirsévimab) à l'immunisation maternelle par ABRYSSVO (RSVpreF) au 8ème mois de la grossesse. Les populations ciblées dans les deux études sont superposables à savoir, des enfants nés à terme (dans 99 % des cas) et sans anomalie congénitale (99 %). La différence mise en évidence sur les hospitalisations pour IVRI associées au VRS favorisant l'immunisation du nouveau-né par BEYFORTUS par rapport à celle de la mère par ABRYSSVO est proche entre les deux études (malgré un suivi différent de 86 jours (EPI-PHARE) et 6 mois (Valtuille 2026), un modèle différent - Poisson ou logistique) : la réduction relative du risque a été de 22 % à 26 % (pour une borne inférieure de l'intervalle de confiance, proche, de 12 à 14 %) ; elle est plus faible en termes absolus, avec une réduction absolue du risque de -0,3 % (EPI-PHARE) et de -0,13 % avec (Valtuille 2026), soit un nombre nécessaire d'enfants à traiter pour éviter une hospitalisation par rapport à la vaccination maternelle allant de 333 à 769) ; ces estimations ont différé selon les analyses de sensibilité, et pourraient dépendre possiblement de la date de vaccination de la mère.

Néanmoins, en l'absence de comparaison randomisée et compte tenu des limites méthodologiques de ces analyses, ces résultats ne permettent pas de conclure de manière robuste à une différence

d'efficacité entre ces deux stratégies. Ces estimations doivent être interprétées avec l'incertitude qui les entourent, tant dans l'intervalle de confiance observé sur la taille d'effet (compatible avec un nombre à traiter de 333 à 769 pour l'étude EPI-PHARE) que sur les limites de telles études rétrospectives utilisant des données médico-administrative (biais de sélection, mesure, classification, confusion). Il est à noter aussi les limites en termes d'extrapolation du fait d'une étude limitée à une seule saison, chez des enfants dont la mère a été vaccinée entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée et a priori tous en bonne santé.

Le profil de tolérance du vaccin apparaît globalement inchangé par rapport à celui décrit dans l'avis précédent, avec des événements indésirables majoritairement d'intensité légère à modérée. La persistance d'un déséquilibre non significatif en faveur d'un excès de naissances prématurées (rapport EPI-PHARE sur les issues maternelles et fœtales associées au RSVpreF) constitue toutefois une incertitude et justifie la poursuite du suivi en pharmacovigilance, en particulier en conditions réelles d'utilisation.

Par ailleurs, des incertitudes persistent, notamment en ce qui concerne certaines populations peu ou non représentées dans les études, notamment les grossesses à haut risque, les femmes immunodéprimées et les nourrissons prématurés.

Au total, les nouvelles données disponibles complètent en confirmant l'effet du vaccin sur les formes sévères d'infections à VRS, tout en maintenant des incertitudes quant à son positionnement relatif par rapport aux alternatives disponibles dans la stratégie de prévention.

ABRYSVO (RSVpreF) fait partie des options thérapeutiques dans 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.

Il est attendu un impact d'ABRYSVO (RSVpreF) sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités, en particulier dans la réduction des cas d'IVRI à VRS sévères et des hospitalisations dues au VRS, en complément de l'immunisation passive par anticorps monoclonal à la naissance qui est une stratégie alternative. L'impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est pas démontré dans les études cliniques.

En conséquence, ABRYSVO (RSVpreF) contribue à répondre au besoin médical qui persiste dans la prévention de cette infection et de ses complications.

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que dans le périmètre de l'évaluation :

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique

Selon les recommandations en vigueur du 6 juin 2024, **la HAS recommande, par précaution, que le vaccin soit administré uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.**

En outre, dans l'état actuel des connaissances, la HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives.

La HAS recommande que les deux stratégies de prévention des infections à VRS soient présentées et expliquées au(x) futur(s) parent(s) pendant la grossesse afin de permettre leur décision éclairée quant à la protection du nourrisson et estime nécessaire que soient développés des supports

d'information adaptés au(x) futur(s) parent(s) et aux différents professionnels de santé impliqués dans cette vaccination (médecins généralistes, sages-femmes, pédiatres, pharmaciens, gynécologue-obstétriciens, infirmiers, urgentistes, réanimateurs). Néanmoins, dans les cas où la vaccination n'a pas été réalisée chez la femme enceinte ou lorsqu'elle n'est probablement pas efficace (nouveau-nés prématurés, intervalle entre la vaccination et la naissance de moins de 14 jours), la HAS préconise un rattrapage par immunisation passive par anticorps monoclonaux. En l'absence de données d'efficacité et d'immunogénicité chez les femmes immunodéprimées, la HAS recommande préférentiellement l'administration d'anticorps monoclonaux chez le nourrisson.

Compte tenu du caractère saisonnier du VRS ainsi que des données d'efficacité contre les formes sévères qui montrent une protection pendant les six premiers mois après l'accouchement, et de façon à améliorer l'adhésion et le choix des familles, la HAS recommande que la campagne de vaccination soit concomitante avec la campagne d'immunisation par BEYFORTUS (nirsévimab), soit en amont du début de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette période (soit de septembre à janvier pour la métropole). Afin d'optimiser la mobilisation et l'acceptabilité des professionnels de santé et des parents, la HAS préconise une accessibilité des deux médicaments (vaccin et anticorps monoclonaux) dans les maternités.

La HAS précise que le vaccin ABRYSV0 (RSVpreF) peut être administré en même temps qu'un vaccin contre la grippe ou contre la COVID-19 et rappelle que, conformément à son AMM, un intervalle minimum de deux semaines est recommandé entre l'administration du vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (dTca) et l'administration d'ABRYSV0 (RSVpreF).

En l'absence de donnée concernant la sécurité et l'efficacité d'une dose additionnelle de vaccin dans le cadre d'une grossesse consécutive, la HAS ne se prononce pas sur la pertinence d'une revaccination lors de grossesses ultérieures chez une femme enceinte déjà vaccinée au cours d'une grossesse antérieure. Dans l'attente de ces données, et compte tenu de la baisse des titres d'anticorps neutralisants contre le VRS chez la femme enceinte dans le temps, la HAS préconise de privilégier l'immunisation passive du nouveau-né en cas de nouvelle grossesse après une première vaccination.

La HAS rappelle l'importance des gestes barrières comme mesures de protection complémentaires de la vaccination maternelle et de l'immunisation passive du nourrisson par anticorps monoclonal contre le VRS.

La HAS maintient l'importance d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

→ Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la transparence considère qu'ABRYSV0 (RSVpreF) doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et le Plan de Gestion des Risques (PGR) doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), les comparateurs cliniquement pertinents (CCP) dans le périmètre retenu sont BEYFORTUS (nirsévimab), ENFLONSIA (clesrovimab) et SYNAGIS (palivizumab).

5.3 Service Médical Rendu

- ➔ Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- ➔ Il s'agit d'un médicament à visée préventive.
- ➔ Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important dans le périmètre restreint des recommandations en vigueur en termes de réduction des hospitalisations liées aux infections associées au VRS.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques : SYNAGIS (palivizumab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque, ainsi que ENFLONSIA (clesrovimab) et BEYFORTUS (nirsévimab) chez les nourrissons avec ou sans facteurs de risque.
- ➔ Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles.

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons de la naissance au cours de leur première saison de circulation du VRS. ;
- du fait qu'ABRYSVO (RSVpreF) apporte une réponse partielle au besoin identifié chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse, en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité en termes de réduction des IVRI à VRS sévères dans les 180 jours suivant la naissance, mais non démontré sur la mortalité.
 - d'un impact supplémentaire démontré sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 180 jours suivant l'administration), mais non démontré sur la réduction de la durée des hospitalisations, des admissions en unité de soins intensifs et réduction du recours à une supplémentation en oxygène,

ABRYSVO (RSVpreF) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par ABRYSVO (RSVpreF) est important dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024

uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024.

La Commission maintient un avis favorable à l'inscription d'ABRYSVO (RSVpreF) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 et aux posologies de l'AMM.

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 65 %**

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ;
 - des données initiales déjà prises en compte par la Commission de la transparence (avis de la CT du 10 juillet 2024) :
 - la démonstration d'une supériorité du vaccin ABRYSVO (RSVpreF) par rapport au placebo chez 6 975 nourrissons nés de mères vaccinées pendant la grossesse en termes de réduction des cas d'IVRI-VRS sévères jusqu'à J180 (0,5 % dans le groupe ABRYSVO (RSVpreF) vs 1,8 % dans le groupe placebo) soit une EV de 69,4 % [44,3 ; 84,1] ;
 - une réduction non significative de l'incidence des cas d'IVRI-VRS (co-critère principal de jugement) : 0,7 % dans le groupe ABRYSVO (RSVpreF) *versus* 1,6 % dans le groupe placebo soit une efficacité vaccinale (EV) égale à 57,1 % [14,7 ; 79,8] ; la significativité n'est pas retenue du fait d'une borne inférieure de l'IC en-dessous de 20 % dans les 90 jours suivant la naissance ;
 - une réduction des hospitalisations (critère de jugement secondaire) : EV de 67,7 %, IC_{99,17%} = [15,9 ; 89,5] rapportée à J90 après la naissance avant de décroître dans le temps atteignant les valeurs de 59,5 % [8,3 ; 83,7], 56,4 % [5,2 ; 81,5], 56,8 % [10,1 ; 80,7], 33,3 % [-17,6 ; 62,9] à J120, 150, 180 et 360 après la naissance respectivement ;
 - le profil de tolérance du vaccin ABRYSVO (RSVpreF) marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleurs au site de vaccination (41 %), des céphalées (31 %) et des myalgies (27 %). Toutefois, la continuité du suivi de pharmacovigilance reste nécessaire en raison d'un potentiel surrisque de naissances prématurées ; bien que les données soient rassurantes dans le périmètre des recommandations vaccinales en vigueur de la HAS (entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée) ;
 - des nouvelles données disponibles :
 - les résultats, à titre descriptif, de l'analyse finale de l'étude MATISSE ayant confirmé une réduction relative du risque de formes sévères d'infections d'IVRI dues au VRS chez les nourrissons jusqu'à 180 jours après la naissance : EV de 81,8 % (IC_{99,5%} [40,6 – 96,3]) à 90 jours et EV de 69,4% (IC_{97,58%} [44,3 – 84,1]) à 180 jours ;

- des études observationnelles françaises issues du Système National des Données de Santé (SNDS) suggérant :
 - aucune différence significative sur les critères de jugement (dont les accouchements prématurés et les morts fœtales *in utero*) en faveur d'un surrisque d'événement chez les femmes vaccinées à partir de 33–36 semaines de gestation, correspondant à la période recommandée (étude EPI-PHARE – Gabet 2026) ;
 - une différence sur les hospitalisations pour IVRI-VRS en faveur du BEYFORTUS (nirsévimab) versus ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec une réduction relative du risque de 22 % dans l'étude Valtuille 2026 et de 26 % dans l'étude EPI-PHARE – Jabagi 2026 ; bien que faible en termes de réduction absolue du risque dans les deux études, respectivement de -0,13 % et de -0,3 % ;
 - des nouvelles données observationnelles internationales suggérant une efficacité vaccinale contre les hospitalisations pour IVRI liées au VRS estimée entre 58 % (IC95 % : 28–75) et 83,7 % (IC95 % : 78,6–87,6), toutes études confondues, chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois hospitalisés pour IVRI ;
- de l'absence de données robustes portant sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
- de l'intérêt de disposer d'une protection non mono-anticorps en alternative à l'immunisation dès la naissance par anticorps monoclonal ;
- du manque de recul sur l'impact de cette stratégie sur le long terme (notamment du fait du risque de Guillain-Barré connu chez les personnes âgés) ;

la Commission considère qu'ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée.

5.5 Population cible

La population cible d'ABRYSSVO (RSVpreF) correspond à l'ensemble des femmes enceintes éligibles à la vaccination. Selon les recommandations vaccinales en vigueur datant du 6 juin 2024, les femmes éligibles correspondent aux femmes enceintes d'âge gestationnel compris entre 32 et 36 semaines d'aménorrhées entre le mois de septembre et de janvier.

Les données concernant le nombre de femmes enceintes selon l'âge gestationnel de la grossesse n'étant pas connu, le calcul de la population cible a été estimé selon le nombre de naissances. Selon les données l'INSEE au 1er janvier 2024 le nombre de naissance annuelle est estimé à 660 000²³. La population cible serait donc de 275 000 femmes enceintes environ.

Le calcul de la population cible ne tient pas compte de la couverture vaccinale, et pourra également varier selon l'évolution des recommandations vaccinales.

Les nouvelles données d'utilisation dans le cadre de la réévaluation de ABRYSSVO (RSVpreF) ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissance chaque année.

²³ INSEE. Bilan démographique 2024. Disponible en ligne : [Bilan démographique 2024 - Insee Première - 2033](#)

5.6 Demande de données

La Commission de la Transparence maintient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS de juin 2024 qui insiste sur l'importance de la mise en place et la poursuite d'une pharmacovigilance renforcée (études de sécurité post-autorisation) notamment en vue de continuer à documenter le risque potentiel de naissances prématurées.

Par ailleurs, la Commission maintient la poursuite de la mise en place pour les prochaines saisons épidémiques au VRS, d'un suivi clinique commun des stratégies cliniques préventives (vaccins VRS et anticorps monoclonaux) permettant de mesurer l'efficacité et la tolérance de ces stratégies et leur impact sur la réduction de la morbi-mortalité en conditions réelles d'utilisation ; ainsi que d'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes).

La Commission demande la transmission, dès leur publication, des données de suivi du groupement EPI-PHARE en cours d'actualisation, ainsi que de toute nouvelle donnée relative à l'efficacité, à la tolérance et à l'émergence de résistances.

La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.

6. Annexes



recommandation_v
accinale_contre_les_