

**AVIS SUR LES  
MÉDICAMENTS**

Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à  
ARNm (à nucléoside modifié)

# mRESVIA 50 microgrammes,

dispersion injectable

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

- Virus Respiratoire Syncytial
- Adulte
- Secteurs : Ville et Hôpital

## Synthèse de l'avis

**Avis favorable au remboursement dans l'immunisation active en prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 juin et du 17 octobre 2024, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

<b>Place dans la stratégie thérapeutique</b>	<p>La Commission de la transparence considère que mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.</p>
<b>Service médical rendu (SMR)</b>	<p><b>MODERE</b> dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juin et du 17 octobre 2024.</p>
<b>Intérêt de santé publique (ISP)</b>	<p>Cette spécialité n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.</p>
<b>Amélioration du Service médical rendu (ASMR)</b>	<p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies</li> </ul>

respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) ;

- **de la démonstration d’une supériorité du vaccin mRESVIA** par rapport au placebo chez 35 088 sujets (étude P301) en termes de réduction des IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes, (EV 83,7 IC95,88 % [66,0 ; 92,2]) et 82,4 IC96,36 % [34,8 ; 95,3] respectivement) ;
- **d’un profil de tolérance acceptable du vaccin mRESVIA** marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur au site d’injection (56,3%), fatigue (31,0%) et céphalée (27,0%). Les événements indésirables graves considérés par l’investigateur comme liés au traitement ont été rapportés chez quatre personnes dans le groupe mRNA-1345 (frissons, déshydratation, paralysie faciale (survenue 5 jours après l’injection de l’ARNm-1345) et thrombose veineuse superficielle) et chez cinq personnes dans le groupe placebo (convulsions, fièvre, BPCO, accident ischémique transitoire et syndrome myélodysplasique).

Mais :

- d’un impact non démontré sur la réduction des IVRI-VRS sévères et des décès imputables aux infections à VRS ainsi que sur l’organisation des soins (réductions des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs) ;
- des données limitées dans les populations les plus à risque de décompenser lors d’une infection à VRS (sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque), ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population ;

**la Commission considère qu’en l’état actuel des données, mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) n’apporte pas d’amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l’immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d’une infection à VRS.**

<b>Population cible</b>	La population cible est estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65 ans et plus.
<b>Demande de données</b>	La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 17/10/2024 précisant que les vaccins contre le VRS sont relativement récents et que le recul sur l’impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité. La HAS rappelle que la stratégie de vaccination contre le VRS sera réévaluée en fonction de l’évolution des connaissances disponibles. Aussi, <b>la HAS insiste sur l’importance de conduire rapidement des études 1) pour évaluer l’efficacité et l’impact en vie réelle du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations dues au VRS, 2) pour évaluer l’efficacité du vaccin mRESVIA chez les personnes âgées de 80 ans et plus et chez les personnes immunodéprimées, et 3) pour documenter l’efficacité et la sécurité de l’administration de rappels itératifs, notamment en fonction du délai depuis la précédente injection et du type de vaccin VRS administré précédemment (i.e. données d’interchangeabilité).</b>

# Sommaire

---

<b>1. Contexte</b>	<b>4</b>
<b>2. Environnement médical</b>	<b>5</b>
2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée	5
2.2 Prise en charge actuelle	9
2.3 Couverture du besoin médical	10
<b>3. Synthèse des données</b>	<b>10</b>
3.1 Données disponibles	10
3.2 Synthèse des données d'efficacité (selon la recommandation vaccinale de la HAS)	11
3.2.1 Données d'immunogénicité	11
3.2.2 Données d'efficacité vaccinale	11
3.2.3 Données de co-administration	13
3.2.4 Données d'acceptabilité	13
3.2.5 Qualité de vie	14
3.3 Profil de tolérance	14
3.4 Données d'utilisation	17
3.5 Modification du parcours de soins	17
3.6 Programme d'études	18
<b>4. Discussion</b>	<b>18</b>
<b>5. Conclusions de la Commission de la Transparence</b>	<b>20</b>
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique	20
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	20
5.3 Service Médical Rendu	21
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	22
5.5 Population cible	23
5.6 Demande de données	23
<b>6. Annexes</b>	<b>24</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://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 – Octobre 2024

# 1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
<b>Précisions</b>	<p>La direction générale de la santé (DGS) a saisi la HAS le 4 mai 2023 afin d'évaluer la pertinence d'intégrer de nouveaux vaccins dans la stratégie de prévention des infections par le VRS chez le sujet âgé pouvant être à risque de formes graves.</p> <p>La HAS a émis des recommandations vaccinales contre le virus respiratoire syncytial (VRS), le 27 juin 2024<sup>1</sup> recommandant <b>la vaccination saisonnière des sujets âgés de 75 ans et plus contre le VRS</b>, afin de réduire le nombre d'infections aiguës des voies respiratoires basses liées au VRS. De plus, la HAS recommande la vaccination chez <b>les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS avec les vaccins AREXVY et ABRYVVO. De nouvelles recommandations ont été émises par la HAS le 17 octobre 2024 intégrant le vaccin mRESVIA dans la stratégie vaccinale, au même titre que les autres vaccins VRS<sup>2</sup></b>. Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin mRESVIA peut être administré concomitamment avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19.</p>
<b>Indication concernée par l'évaluation</b>	<p><b>Indication de l'AMM :</b> « mRESVIA est indiqué pour l'immunisation active en prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes de 60 ans et plus.</p> <p>L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles. »</p>
<b>DCI (code ATC)</b> <b>Présentations concernées</b>	<p>Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)</p> <p><b>mRESVIA, 50 microgrammes, dispersion injectable</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– 1 seringue préremplie copolymère de cycloooléfines (COC) de 0,5 mL (CIP : 34009 303 021 8 7)</li><li>– 10 seringues préremplies copolymère de cycloooléfines (COC) de 0,5 ml (CIP : 34009 303 021 9 4)</li></ul>
<b>Listes concernées</b>	<p>Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS)</p> <p>Collectivités (article L.5123-2 du CSP)</p>
<b>Laboratoire</b>	MODERNA
<b>AMM (Autorisation de mise sur le marché)</b>	Date initiale (procédure centralisée) : 22 août 2024
<b>Conditions et statuts</b>	<p><b>Conditions de prescription et de délivrance</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Liste I</li></ul>
<b>Posologie dans l'indication évaluée</b>	<p><b>Posologie</b></p> <p>La dose recommandée de mRESVIA est une dose unique de 0,5 ml.</p> <p><i>Population pédiatrique</i></p>

<sup>1</sup> HAS. Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. 27 juin 2024. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination,le%20cadre%20de%20cette%20recommandation.](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus#:~:text=La%20HAS%20recommande%20la%20vaccination,le%20cadre%20de%20cette%20recommandation.)

<sup>2</sup> HAS. Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Place du vaccin mRESVIA (Moderna). 17 octobre 2024. Disponible sur : [Recommandation Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus : Place du vaccin mRESVIA \(Moderna\) \(has-sante.fr\)](#)

	<p>La sécurité et l'efficacité de mRESVIA chez les enfants (de la naissance à moins de 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.</p> <p><b>Mode d'administration</b></p> <p>Réservé à l'injection intramusculaire. mRESVIA doit être administré de préférence dans le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. L'injection doit être pratiquée dans le respect des conditions standards d'asepsie. Ce vaccin ne doit pas être injecté par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intradermique. Ce vaccin ne doit pas être mélangé avec d'autres vaccins ou médicaments dans la même seringue. Pour les instructions de préparation du médicament avant administration et les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6 du RCP.</p>
<b>Classe pharmacothérapeutique</b>	Il s'agit d'un vaccin à ARN messager contenant un ARNm codant pour la glycoprotéine de fusion (F) du VRS dans sa conformation de préfusion stabilisée, formulée dans une dispersion de nanoparticules lipidiques (LNP).
<b>Mécanisme d'action</b>	mRESVIA est un vaccin à base d'ARNm codant pour la glycoprotéine F du VRS-A stabilisée dans la conformation de préfusion par des modifications dans la séquence des acides aminés. La glycoprotéine de préfusion du VRS-A présente une réactivité antigénique croisée avec la glycoprotéine de préfusion du VRS-B. La glycoprotéine F de préfusion est la cible des anticorps neutralisants qui induisent la protection contre la maladie des voies respiratoires inférieures (MVRI) due au VRS. mRESVIA stimule la production d'anticorps neutralisants contre le VRS-A et le VRS-B et induit une réponse immunitaire cellulaire spécifique à l'antigène.
<b>Information au niveau international</b>	<p>➔ <b>AMM aux Etats-Unis</b></p> <p>mRESVIA dispose d'une AMM aux Etats-Unis depuis le 14 juin 2024 dans l'indication : « MRESVIA is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV) in individuals 60 years of age and older. »</p> <p>➔ <b>Prise en charge dans l'Union européenne</b></p> <p>Sans objet.</p>
<b>Evaluation par la Commission</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Calendrier d'évaluation : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Date d'examen et d'adoption : 23 octobre 2024.</li> </ul> </li> <li>– Contributions de parties prenantes : Non</li> <li>– Expertise externe : Non</li> </ul>

## 2. Environnement médical

### 2.1 Généralités sur la maladie ou l'affection concernée

#### 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 présente deux sous-types A et B ayant une variabilité antigénique mais responsables 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 ou 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 de l'âge, de l'immunité naturelle acquise contre le virus et du terrain. La sévérité clinique de l'infection est liée à plusieurs facteurs comme l'étrécissement anatomique du calibre des bronchioles (particulièrement chez le nouveau-né), le rétrécissement de la lumière bronchiolaire pour certaines maladies avec défaillance neuromusculaire ou du système immunitaire (elle est ainsi plus sévère chez le sujet âgé).

Chez l'adulte, le VRS est responsable d'infections respiratoires aiguës (IRA) qui peuvent entraîner des complications graves telles que l'exacerbation d'une maladie cardiopulmonaire sous-jacente, une pneumopathie nécessitant une assistance respiratoire, voire le décès. En plus des complications graves, une infection à VRS chez les personnes âgées (surtout celles hospitalisées) peut entraîner une perte d'autonomie, un déclin de la capacité physique et une diminution de la qualité de vie.

Par ailleurs, l'infection naturelle ne confère pas d'immunité durable et les réinfections par le VRS peuvent se produire tout au long de la vie.

Néanmoins, l'existence d'anticorps anti-VRS, liés à une infection antérieure, limite la gravité de la maladie, suggérant une protection partielle après l'infection primaire.

Cliniquement, il n'y a pas de définition de cas d'IRA spécifique au VRS car les signes respiratoires sont peu spécifiques et peuvent également être absents.

En Europe, dans un document commun décrivant les considérations opérationnelles pour la surveillance des virus respiratoires, le centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC) et le bureau régional pour l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont donné une définition de cas d'IRA (et de syndrome grippal) et d'IRA sévère à utiliser pour les systèmes de surveillance sentinelle. Ainsi, la définition d'un cas d'IRA est fondée sur 3 critères (cliniques, de laboratoire et épidémiologiques) :

- Caractéristiques cliniques : apparition soudaine de symptômes et d'au moins un des 4 signes respiratoires suivants : toux, mal de gorge, essoufflement, coryza, et un jugement clinique d'une infection ;
- Critères de laboratoire : les analyses sont effectuées sur différents virus respiratoires incluant le SARS-CoV-2, le virus de la grippe et le VRS. Ils comprennent au moins un des quatre critères suivants : l'isolement du virus à partir d'un échantillon clinique, la détection de l'acide nucléique du virus dans un échantillon clinique, l'identification de l'antigène du virus par immunofluorescence directe et la réponse des anticorps spécifiques ;
- Critères épidémiologiques : lien épidémiologique par transmission interhumaine.

Ainsi, un cas d'IRA possible correspond à toute personne répondant aux critères cliniques, un cas probable à toute personne répondant aux critères cliniques et présentant un lien épidémiologique et un cas confirmé à toute personne répondant aux critères cliniques et aux critères de laboratoire.

En ce qui concerne les IRA sévères, la définition des cas correspond à une IRA associée à de la fièvre ( $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) et de la toux, apparue au cours des 10 derniers jours et nécessitant une hospitalisation.

En France, dans son avis relatif aux mesures de prévention des infections respiratoires virales, le HCSP précise qu'il convient de suspecter une infection à un virus respiratoire devant toute personne présentant un ou plusieurs des symptômes suivants :

- Signes généraux : température  $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ , parfois absente chez le sujet âgé, le nouveau-né ou le petit nourrisson (en particulier lors d'infection à VRS) et un syndrome pseudo-grippal : myalgies, arthralgies, céphalées, sensation de malaise général ;

- Signes respiratoires : signes d'infection respiratoire haute : rhinorrhée, pesanteur sinusienne, odynophagie, dysphonie, aspect de pharyngite à l'examen clinique, amygdalite ; signes d'infection respiratoire basse : dyspnée, expectorations, douleurs thoraciques, signes de trachéite, bronchite, bronchiolite, pneumonie à l'examen clinique et toux.

Le VRS infecte les cellules humaines des voies respiratoires supérieures et inférieures. La symptomatologie chez l'adulte varie du simple rhume à la pneumopathie qui peut se compliquer d'une détresse respiratoire aiguë. Il convient de distinguer les infections des voies respiratoires inférieures, touchant principalement la trachée, les bronches et le parenchyme pulmonaire, des infections des voies respiratoires supérieures (rhinopharyngite, otite moyenne aiguë, sinusite et angine aiguës).

L'atteinte des voies respiratoires inférieures est fréquente : plusieurs études ont rapporté des signes radiologiques de pneumonie chez 30 % à 67 % des patients infectés par le VRS et hospitalisés, et une progression vers une détresse respiratoire aiguë chez 8 % à 16 % de ces patients.

De plus, des facteurs de gravité identifiés et liés à l'hôte peuvent également expliquer l'hétérogénéité de la symptomatologie liée à l'infection par le VRS ; ainsi, outre les personnes âgées, les personnes ayant des comorbidités telles que des maladies cardiaques (insuffisance cardiaque congestive), pulmonaires (BPCO, asthme), ou une immunodépression (cancer, greffe de cellules souches hématopoïétiques, greffe d'organe) ont un risque élevé de maladie grave liée au VRS (infection des voies aériennes basses ou pneumonie, hospitalisation, hospitalisation en soins intensifs, décès).

## Épidémiologie

Selon le dernier bilan d'insuffisance respiratoire aiguë (IRA) de la saison hivernale 2023-2024, deux pics successifs ont été observés durant cette saison : un pic fin décembre, lié à l'épidémie de bronchiolite et à la COVID-19, et un deuxième pic fin janvier, dû à l'épidémie grippale.

Le taux d'incidence des cas d'IRA due au VRS vus en médecine de ville, tous âges confondus (dont 19 % étaient âgés de 65 ans et plus) au cours de la saison hivernale 2022-2023 (estimation du réseau sentinelle à partir des données d'incidences hebdomadaires des IRA et des taux de positivité hebdomadaires des cas d'IRA au VRS) était de :

- 448, IC<sub>95%</sub> = [416 ; 480] cas pour 100 000 habitants, soit une incidence annuelle des cas, de 297 461, IC<sub>95%</sub> = [276 403 ; 318 519].

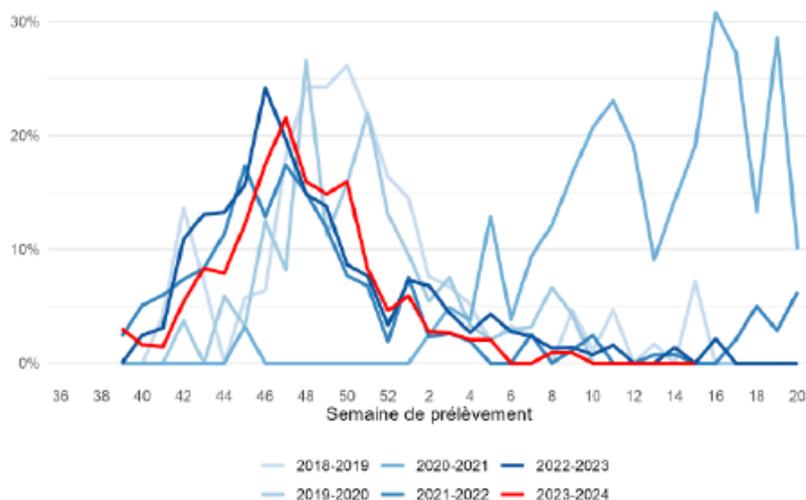
A titre de comparaison, au cours de la même saison hivernale :

- le taux d'incidence des cas d'IRA due à la Covid-19 vus en médecine de ville était de 938 cas, IC<sub>95%</sub> = [907 ; 969] /100 000 habitants ;
- le taux d'incidence des cas d'IRA due à la grippe vus en médecine de ville était de 2 139 cas, IC<sub>95%</sub> = [2 059 ; 2 219] /100 000 habitants.

Le taux de positivité pour la saison 2023-2024 :

- Tous âges confondus parmi les prélèvements réalisés en ville par les médecins du réseau Sentinelles : de 5,3 % à la mi-octobre (semaine 42) en début d'épidémie, de 21,5 % fin novembre (semaine 47), lorsque la valeur maximale a été observée et de 5,9 % début janvier (semaine 1) en fin de l'épidémie (Figure 1) ;
- Chez les patients âgés de 60 ans et plus : 5 % (41/824) contre 23,7 % pour le SARS-CoV-2 et 15,1 % pour les virus grippaux.

## Médecine de ville



Source : réseau Sentinelles, DUMG Rouen, CNR

Figure 1. Taux de positivité pour VRS des prélèvements réalisés en France hexagonale (Médecine de ville), Santé Publique France

La part du VRS dans les IRA à partir des données issues du Réseau Sentinelle (cas d'IRA vus en médecine de ville) tous âges confondus :

- Pour la saison 2022-2023 : 7,6 % (342/4 506) contre 10,9 % pour le SARS-CoV-2 (490/4 511) et 31,4 % pour les virus grippaux (1 416/4 515)
- Pour la saison 2023-2024 : positivité du VRS est de 6,6 % (277/4 217) contre 15 % pour le SARS-CoV-2 et 21,4 % pour les virus grippaux.

Les données concernant l'adulte (> 18 ans) disponibles dans le dernier bulletin IRA qui dresse le bilan de la saison 2023-2024 et publié récemment par Santé Publique France, rapporte notamment les cas graves en réanimation et ceux dans les établissements médicaux sociaux ainsi que les données de surveillance virologique. Ainsi, pour les cas graves en réanimation, depuis la semaine 40, 876 (52 %) cas de grippe, 690 (41 %) cas de COVID-19 et 132 (8 %) cas d'infections à VRS (la surveillance des infections à VRS concerne uniquement les personnes âgées de 18 ans et plus) ont été signalés par les services de réanimation participant à la surveillance (surveillance non exhaustive). De plus, 25 co-infections grippe/SARS-CoV-2, 8 co-infections SARS-CoV-2/VRS et 4 co-infections grippe/VRS ont également été déclarées. Parmi les 132 cas d'infections à VRS, 61 % étaient âgés de 65 ans ou plus et les patients ayant au moins une comorbidité représentaient 94 % des cas. Un total de 19 décès a été signalé, dont 13 (68 %) chez les 65 ans et plus (données non consolidées). Enfin, les données de la surveillance virologique du VRS retrouvent un taux de positivité (tous âges confondus) du VRS parmi les prélèvements réalisés en milieu hospitalier (réseau RENAL) de 3,7 % en semaine 42, de 14,2 % en semaine 47 et de 6,8 % en semaine 1.

En France, à partir des études issues de la littérature, la mortalité intra-hospitalière variait entre 6,6 % et 12,8 % (parmi les sujets admis en unités de soins intensifs)<sup>3,4</sup>. La présence importante de comorbidités chez les patients hospitalisés (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, BPCO, diabète et

<sup>3</sup> Loubet P et al. Respiratory syncytial virus-related hospital stays in adults in France from 2012 to 2021: A national hospital database study. *Journal of clinical virology* 2024;171:105635.

<sup>4</sup> Celante H et al. Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: a multicentre retrospective cohort study. *Clinical microbiology and infection* 2023;29(7):943 e1- e8.

une immunodépression) a également été rapportée. L'âge (85 ans et plus), la présence de signes de gravité comme la neutropénie, l'insuffisance respiratoire aiguë, la nécessité d'une ventilation mécanique non invasive et invasive, ont été identifiés comme facteurs associés à la mortalité intra-hospitalière. L'étude observationnelle, rétrospective et monocentrique conduite par Recto et al. rapporte un taux de mortalité due au VRS comparable à celui de la grippe<sup>5</sup>. Dans les méta-analyses incluant des études conduites dans les pays industrialisés la mortalité intra hospitalière variait également, entre 1,6 %, IC<sub>95%</sub> = [0,7 ; 3,8] (sujets ≥ 65 ans) à 7,13 %, IC<sub>95%</sub> = [5,40 ; 9,36] (sujets ≥ 60 ans)<sup>6</sup>.

## 2.2 Prise en charge actuelle

Actuellement, il n'existe pas de traitement curatif de l'infection à VRS. La prise en charge repose principalement sur des traitements symptomatiques pour les manifestations cliniques bénignes (rhume, fièvre, toux) comme pour les formes graves nécessitant une oxygénothérapie ou une assistance respiratoire. Toutefois, le respect des mesures universelles d'hygiène et des gestes barrières peuvent réduire le risque d'infection chez l'adulte et réduire ainsi le fardeau de la maladie.

### Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l'évaluation

#### → Traitements médicamenteux

Les traitements suivants sont considérés comme des CCP dans le périmètre de l'évaluation :

Tableau 1 : 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	ASMR
<b>Vaccins du virus respiratoire syncytial</b>				
<b>ABRYSVO</b> (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) Pfizer	Immunsation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.	28 août 2024	Modéré Pas d'ISP	ASMR V dans la prise en charge.
<b>AREXVY</b> (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)) GlaxoSmithKline	Immunsation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MURI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes de 60 ans et plus.	28 août 2024	Modéré Pas d'ISP	ASMR V dans la prise en charge.

Les trois vaccins ont fait l'objet d'un développement concomitant.

#### → Traitements non-médicamenteux

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, ...). Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des sujets âgés.

<sup>5</sup> Recto C et al. Respiratory syncytial virus vs. Influenza virus infection: mortality and morbidity comparison over 7 epidemic seasons in an elderly population. J Infect Dis 2024.

<sup>6</sup> Savic M et al. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. Influenza and other Respiratory Viruses 2023;17(1).

## 2.3 Couverture du besoin médical

Le besoin médical est donc actuellement partiellement couvert par les alternatives disponibles. Néanmoins, il persiste un besoin médical non couvert dans la prévention des infections respiratoires aiguës à VRS chez le sujet âgé de 60 ans et plus.

## 3. Synthèse des données

### 3.1 Données disponibles

L'évaluation de mRESVIA (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) repose sur trois études cliniques réalisées chez des participants adultes :

- **Etude de phase I, P101** (mRNA-1345-P101, NCT04528719) contrôlée versus placebo, randomisée, multicentrique, d'escalade de dose, dont l'objectif était d'évaluer la **tolérance, la réactogénicité et l'immunogénicité** de plusieurs doses et plusieurs schémas vaccinaux chez :
  - les adultes jeunes (18-49 ans) : 1 injection (mRNA-1345 50/100/200µg ou placebo) ou 3 injections à J1, J57 et J113 (mRNA-1345 100µg ou placebo),
  - les adultes (≥ 60 ans) : 1 injection (mRNA-1345 100µg ou placebo),
  - les adultes âgés (65-79 ans) : 2 injections à J1 et M12 (mRNA-1345 12,5/25/50/100/200µg ou placebo).
  
- **Etude de phase II / III, P301** (mRNA-1345-P301, NCT05127434, étude pivot) contrôlée versus placebo, randomisée, multicentrique (22 pays : Afrique du Sud, Argentine, Australie, Bangladesh, Canada, Chili, Colombie, Corée du Sud, Costa Rica, Etats-Unis, Japon, Mexique, Nouvelle-Zélande, Panama, Royaume-Uni, Singapour, Taïwan) dont l'objectif était d'évaluer la **tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité d'une dose unique de mRNA-1345 (50µg)** dans la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dues au VRS chez 35 000 adultes âgés de 60 ans et plus. Pour tenir compte de la difficulté de prédire la saisonnalité du VRS, conséquence de la pandémie de Covid-19 et des mesures barrières mises en place les participants de l'étude P301 ont été recrutés et vaccinés tout au long de l'année, sur une période de 13 mois (entre novembre 2021 et décembre 2022). La période de vaccination s'est ainsi étendue sur les saisons épidémiques de l'hémisphère nord et de l'hémisphère sud.
  
- **Etude de phase III, P302** (mRNA-1345-P302, NCT05330975) ayant pour objectif d'évaluer la co-administration et la dose de rappel a été conduite et comporte trois parties :
  - Deux parties (A et B) randomisées, en aveugle ayant **évalué la tolérance et l'immunogénicité à J29 du vaccin mRNA-1345 co-administré avec le vaccin de la grippe saisonnière (partie A) et du SARS-CoV-2 (partie B)** chez des adultes âgés de 50 ans et plus.
  - Une partie C, en ouvert, évaluant la tolérance et l'immunogénicité d'une dose de rappel à un an du vaccin mRNA-1345. Les participants de la partie B ont été inclus dans la partie C (n = 543) et revaccinés avec mRNA-1345 à 12 mois. Les résultats, très parcellaires, issus d'une première analyse, sont présentés dans le rapport, mais l'ensemble des résultats de cette partie ne sont pas encore disponibles et sont attendus dans le courant du troisième trimestre 2025.

## 3.2 Synthèse des données d'efficacité (selon la recommandation vaccinale de la HAS)

### 3.2.1 Données d'immunogénicité

L'immunogénicité humorale induite par le vaccin mRNA-1345 a été évaluée chez des adultes âgés de 50 ans et plus dans 3 essais cliniques randomisés (étude de phase I P101, étude de phase II/III P301 et étude de phase III P302).

Au total, 298 participants ont été inclus dans la population d'analyse de l'immunogénicité (PPI) de l'étude P101, 1 848 participants dans l'étude P301 et 543 participants dans l'étude P302.

L'étude P101 a permis de sélectionner la dose de 50 µg pour la suite du développement clinique du vaccin mRNA-1345 chez l'adulte compte tenu de l'équilibre du profil de tolérance et de l'immunogénicité obtenu avec ce dosage.

Dans les trois études, il a été démontré que le vaccin mRNA-1345 est immunogène et induit des anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B ainsi que des anticorps de liaison anti-protéine pré-F. A noter que le vaccin mRNA-1345 stimule préférentiellement les anticorps contre la conformation pré-F de la glycoprotéine F du VRS. A J29 après la vaccination, les titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B ainsi que les titres en anticorps de liaison anti-pré-F étaient plus élevés chez les participants vaccinés en comparaison avec ceux du groupe placebo. Les moyennes géométriques des titres (MGT) des anticorps neutralisants contre le VRS A étaient augmentés d'un facteur 8 et ceux dirigés contre le VRS B d'un facteur 5 (étude pivotale P301). Les MGT des anticorps de liaison anti-pré-F, quant à elles, étaient augmentées d'un facteur 7.

Ces réponses immunitaires ne diffèrent pas selon l'âge ni selon le statut de fragilité ni selon la présence ou non de comorbidités d'intérêt.

La persistance de la réponse immune a été évaluée dans l'étude P101. Une décroissance dans le temps des titres en anticorps est observée après le pic obtenu au premier mois. Néanmoins, les titres en anticorps neutralisants du VRS ainsi que les anticorps de liaison anti-pré-F demeuraient supérieurs aux valeurs initiales à l'inclusion, tout au long du suivi et jusqu'au 12<sup>e</sup> mois post-vaccination (GMFR de 3,00 pour le VRS A et de 2,27 pour le VRS B par rapport aux titres d'anticorps de base).

L'immunogénicité induite par une dose de rappel administrée à 12 mois a été évaluée dans l'étude P101 chez les adultes âgés de 65 à 79 ans et dans la partie C de l'étude P302 chez des adultes âgés de 50 ans et plus. Un mois après la revaccination, la dose de rappel induit une augmentation 1) des titres en anticorps neutralisants (contre le VRS A et VRS B) et 2) des titres en anticorps de liaison anti-pré-F, similaires à celles obtenue un mois après la première injection.

### 3.2.2 Données d'efficacité vaccinale

Les données d'efficacité d'une dose du vaccin mRNA-1345 sont issues de l'étude P301. Les analyses principales, dont les résultats étaient à l'origine de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché du vaccin, ont été conduites après un suivi médian de 3,7 mois, lorsque 0,2% des participants avaient plus de 12 mois de suivi :

- L'efficacité a été démontrée sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration avec au moins 2 signes / symptômes (83,7 % [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]) et avec au moins 3 signes / symptômes (82,4 % [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]) (Tableau 2).
- Les symptômes les plus fréquemment rapportés par les 64 cas avec au moins 2 signes / symptômes étaient la toux et les expectorations, les autres symptômes étant rapportés par

moins d'un cas sur quatre. Parmi les 20 participants avec au moins 3 signes / symptômes, les autres symptômes les plus fréquents étaient la dyspnée, le sifflement respiratoire, la douleur thoracique pleurétique et la fièvre.

- Les analyses de sensibilité excluant les cas de co-infection et les analyses complémentaires de l'efficacité par sous-type de VRS (VRS A et B) ont montré des résultats comparables à ceux de l'analyse principale.

**Tableau 2 : Efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS (≥ 2 symptômes et ≥ 3 symptômes), entre 14 jours et 12 mois après l'administration (analyses principales)**

Premier épisode de MVRI dû au VRS	mRNA-1345 N=17 572	Placebo N=17 516	Efficacité % [IC à %] <sup>a</sup>
≥ 2 symptômes, n (%)	9 (0,05)	55 (0,31)	83,7 [IC à 95,88 % : 66,0 ; 92,2]
≥ 3 symptômes, n (%)	3 (0,02)	17 (0,10)	82,4 [IC à 96,36 % : 34,8 ; 95,3]

<sup>a</sup> Inflation du risque alpha contrôlée en utilisant la fonction de dépense du risque alpha de Lan-DeMets (approximation de Pocock)

**Dans les analyses confirmatoires conduites jusqu'au 8 mars 2024, la durée médiane de suivi était de 18,8 mois, plus de 90 % des participants avaient été suivis au moins 12 mois et 9,6 % jusqu'à 24 mois (Tableau 3, Tableau 4) :**

- L'efficacité sur les deux critères de jugement principaux a été confirmée et estimée respectivement à 56,2 % [IC à 95 % : 41,9 ; 67,2] et à 54,9 % [IC à 95 % : 29,5 ; 71,7] sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS entre 14 jours et 12 mois après l'administration, avec au moins 2 et 3 symptômes.
- L'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de maladie respiratoire aiguë due au VRS a été estimée à 50,9 % (IC à 95 % [39,8 ; 59,9]). L'évaluation des autres critères de jugement secondaires sera effectuée à la fin de l'étude (seuls 2 cas d'hospitalisations dues au VRS rapportés lors de l'analyse conduite avec 8,6 mois de suivi médian).
- L'efficacité dans les sous-groupes était globalement homogène avec celle observée dans l'analyse principale, bien qu'elle ne soit pas démontrée à ce jour chez les 80 ans et plus (16 cas survenus dont 8 dans le groupe vaccin) et chez les personnes vulnérables/fragiles (34 cas survenus dont 12 dans le groupe vaccin). Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes.
- Les courbes d'incidence cumulée et les analyses pour la période de 14 jours à 24 mois après l'injection montrent que l'efficacité sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptômes se maintient jusqu'à 24 mois, avec un déclin au cours du temps estimé à 2,4 % par mois dans une analyse exploratoire basée sur une régression linéaire, soit une baisse de l'efficacité de l'ordre de 29 % après un an et de l'ordre de 58 % après 2 ans.

**Tableau 3 : Analyses confirmatoires de l'efficacité vaccinale**

Critères de jugement secondaires	mRNA-1345, n (%)	Placebo, n (%)	Efficacité, % [IC à 95 %]
<b>Période entre 14 jours et 12 mois après l'administration, N=36 313</b>			
Maladie respiratoire aiguë due au VRS	140 (0,77)	282 (1,56)	50,9 % [39,8 ; 59,9]
Hospitalisation due au VRS	ND	ND	ND
Hospitalisation toutes causes confondues	ND	ND	ND
MVRI toutes causes confondues	ND	ND	ND
<b>Période entre 14 jours et 24 mois après l'administration, N=3 521</b>			
MVRI dû au VRS ≥ 2 symptômes	132 (0,73)	248 (1,37)	47,4 % [35,0 ; 57,4]

Critères de jugement secondaires	mRNA-1345, n (%)	Placebo, n (%)	Efficacité, % [IC à 95 %]
MVRI dû au VRS ≥ 3 symptômes	52 (0,29)	100 (0,55)	48,4 % [27,9 ; 63,1]
Hospitalisation due au VRS	ND	ND	ND
Évolution du score total de fragilité	ND	ND	ND

**Tableau 4 : Analyses en sous-groupe de l'efficacité vaccinale sur la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec au moins 2 signes / symptôme entre 14 jours et 12 mois post administration**

	mRNA-1345	Placebo	Efficacité, % [IC à 95 %]
<b>Groupe d'âge, n (%)</b>			
60 à 69 ans, N = 22 507	50 (0,4)	100 (0,9)	50,5 [30,4 ; 64,7]
70 à 79 ans, N = 10 946	15 (0,3)	57 (1,0)	74,0 [54,1 ; 85,3]
≥ 80 ans, N = 2 860	8 (0,6%)	8 (0,6%)	0,0 [-166,4 ; 62,5]
<b>Comorbidités<sup>a</sup>, n (%)</b>			
Aucune, N = 25 644	52 (0,4)	104 (0,8)	50,2 [30,6 ; 64,3]
Une ou plus, N = 10 669	21 (0,3)	61 (1,1)	66,5 [45,0 ; 79,6]
<b>Fragilité (échelle d'Edmonton), n (%)</b>			
En forme (score 0-3), N = 26 857	57 (0,4)	135 (1,0)	58,4 [43,3 ; 69,5]
Vulnérable / fragile (score ≥4), N = 7 674	12 (0,3)	22 (0,5)	44,7 [-11,7 ; 72,6]

<sup>a</sup> affections cardio-pulmonaires chroniques (y compris l'insuffisance cardiaque congestive, BPCO, asthme et affections respiratoires chroniques), diabète et maladies hépatiques et rénales à un stade avancé

### 3.2.3 Données de co-administration

L'étude P302 a démontré la non-infériorité de la co-administration du vaccin mRNA-1345 avec le vaccin antigrippal inactivé quadrivalent à dose standard (AFLURIA) d'une part, et avec la version bivalente du vaccin mRNA-1273 contre la Covid-19 (SPIKEVAX) d'autre part, par rapport à l'administration séparée de chacun des vaccins, en termes de réponse immunitaire contre le VRS, la grippe et le SARS-CoV-2. Le profil de tolérance observé dans l'étude P302 est également homogène avec les observations faites dans l'étude P301.

### 3.2.4 Données d'acceptabilité

En France, un rapport d'enquête portant sur l'acceptabilité du vaccin contre les infections à VRS chez l'adulte a été identifié. L'enquête ICOVAC vague 2<sup>7</sup> s'est déroulée entre le 24 novembre et 21 décembre 2023 incluant un échantillon de 2 169 sujets, représentatif de la population adulte résidant en France métropolitaine selon l'âge, le sexe, la catégorie socioprofessionnelle, la taille de l'agglomération et la région de résidence (méthode des quotas). Cette enquête a évalué les connaissances de la population interrogée sur le VRS et son degré d'acceptation envers la vaccination. En décembre 2023, 22 % des français n'avaient « pas du tout » entendu parler du VRS, 18 % « pas vraiment », 40 % « vaguement » et 20 % « tout à fait ». Les trois quarts ne savaient pas que ce virus causait des infections respiratoires chez l'adulte, un sur cinq le savait vaguement, et moins d'un sur dix disait « tout à fait » le savoir. Parmi les sujets enquêtés, 61 % se sont déclarés favorables à la vaccination VRS adulte protégeant les personnes âgées et les personnes avec un système immunitaire faible, 17 % sont restés

<sup>7</sup> Gagneux-Brunon A., Botelho-Nevers E, Peretti-Watel P., Verger P., Ward J.K., Enquête ICOVAC Vague 2 : opinions des Français sur les vaccins à l'hiver 2023, CNRS-INSERM-ORS-PACA, 8 pages, avril 2024

indécis et 22 % ont été défavorables. Les femmes se sont déclarées favorables à 54 %, contre 69 % pour les hommes. A noter que les plus âgés ne se sont pas déclarés plus fréquemment favorables à cette vaccination. Parmi les enquêtés qui avaient indiqué savoir « tout à fait » que le VRS peut causer des infections respiratoires chez l'adulte, 70 % ont été favorables, contre 56 % de ceux ayant répondu « pas du tout ». Les plus favorables à la vaccination VRS des adultes ont eu une opinion favorable de la vaccination en général, ont été plus fréquemment au courant des infections à VRS chez l'adulte, et ont eu une plus grande confiance envers la science et l'industrie pharmaceutique. Les auteurs de ce rapport ont conclu que la vaccination contre le VRS recueillait une majorité d'opinions favorables en France mais que peu de français ont conscience du fardeau de ces infections à VRS, ce qui semble avoir un impact sur les opinions sur cette vaccination.

### 3.2.5 Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans les études dont les données d'efficacité et de tolérance sont décrites dans le présent l'avis.

## 3.3 Profil de tolérance

### Données des études cliniques

Le profil de tolérance du vaccin mRNA-1345 a pu être évalué grâce à l'ensemble des personnes de 60 ans ou plus ayant reçu un des vaccins de l'étude P301 (population de tolérance), soit 36 685 personnes au total, dont 18 369 ayant reçu une dose de 50µg d'mRNA-1345. Lors de la clôture de la base de données le 8 mars 2024, la durée médiane de suivi était 18,8 mois et plus de 90 % de la population avait été suivie pendant 12 mois et plus depuis l'injection.

La plupart des événements indésirables sollicités locaux et systémiques sont apparus dans un délai de 1 à 2 jours après l'injection et se sont résolus dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. Les événements indésirables sollicités locaux étaient plus fréquents dans le groupe mRNA-1345 (58,7 %) que dans le groupe placebo (16,2 %) et majoritairement d'intensité légère à modérée. Des événements indésirables sollicités systémiques ont été rapportés chez 47,7 % des personnes du groupe mRNA-1345 et chez 32,9 % des personnes du groupe placebo. Les proportions d'événements indésirables sollicités systémiques sévères (de grade 3 ou 4) étaient plus élevées dans le groupe mRNA-1345 (4,0 %) que dans le groupe placebo (2,8 %).

La fréquence de survenue des événements indésirables non sollicités graves, ayant conduit à la sortie de l'étude, d'intérêt particulier ou nécessitant un suivi médical était équilibrée entre les deux groupes et aucun problème de sécurité n'a été identifié dans les 28 jours après l'administration.

A la date de clôture de la base de données, des événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme liés au traitement ont été rapportés chez quatre personnes dans le groupe mRNA-1345 (frissons, déshydratation, paralysie faciale et thrombose veineuse superficielle) et chez cinq personnes dans le groupe placebo (convulsions, fièvre, BPCO, accident ischémique transitoire et syndrome myélodysplasique). Parmi les événements indésirables d'intérêt particulier, un cas de paralysie faciale sévère considérée comme liée au traitement est survenu 5 jours après l'injection de l'ARNm-1345. Vingt-cinq autres cas de paralysie faciale sont survenus depuis, dont treize dans le groupe placebo, et aucun n'a été considéré comme lié au traitement. Deux cent vingt-trois décès (soit 1,2 %) ont été rapportés dans le groupe mRNA-1345 et 211 (soit 1,1 %) dans le groupe placebo. Aucun décès n'a été considéré comme lié au vaccin de l'étude selon l'investigateur.

L'analyse de l'ensemble des données de tolérance issues de l'étude P301 montre que l'administration d'une dose unique de vaccin mRNA-1345 50µg, chez les participants âgés de 60 ans et plus, présente

un profil de tolérance acceptable et aucun signal de sécurité particulier n'a été identifié. Conformément au résumé des caractéristiques du produit, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (> 20 %) étaient une douleur au site d'injection, une fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies.

Par ailleurs, les données de tolérance disponibles à ce jour sur l'administration d'une dose de rappel à 12 mois, issues de l'étude P101, sont très limitées (N = 18) et n'ont pas fait apparaître de problème de sécurité. En raison de petits effectifs, ces données doivent être interprétées avec prudence.

**Tableau 5 : Evénements indésirables sollicités locaux les plus fréquents (> 10 %)**

	<b>mRNA-1345</b> N = 17 665	<b>Placebo</b> N = 17 598
<b>Tout événement indésirable sollicité local</b>	10 367 (58,7)	2 845 (16,2)
Grade 1 (léger)	9 044 (51,2)	2 386 (13,6)
Grade 2 (modéré)	765 (4,3)	154 (0,9)
Grade 3 (sévère)	558 (3,2)	305 (1,7)
Grade 4 (menace vitale)	0	0
Douleur au site d'administration	9 942 (56,3)	2 407 (13,7)
Gonflement ou sensibilité axillaire	2 711 (15,4)	1 091 (6,2)
<b>Tout événement indésirable sollicité systémique</b>	8 432 (47,7)	5 798 (32,9)
Grade 1 (léger)	5 137 (29,1)	3 799 (21,6)
Grade 2 (modéré)	2 585 (14,6)	1 491 (8,5)
Grade 3 (sévère)	675 (3,8)	479 (2,7)
Grade 4 (menace vitale)	35 (0,2)	29 (0,2)
Céphalées	4 764 (27,0)	3 332 (18,9)
Fatigue	5 470 (31,0)	3 518 (20,0)
Myalgie	4 574 (25,9)	2 542 (14,4)
Arthralgie	3 864 (21,9)	2 477 (14,1)

**Tableau 6 : Evénements indésirables non sollicités dans les 28 jours suivant l'administration du vaccin**

	<b>mRNA-1345</b> N = 18 369	<b>Placebo</b> N = 18 316
<b>Tout événement indésirable non sollicité</b>	3 823 (20,8)	3 467 (18,9)
Grave	126 (0,7)	114 (0,6)
Ayant conduit à la sortie de l'étude	2 (<0,1)	11 (<0,1)
Intérêt particulier	3 (<0,1)	9 (<0,1)
Nécessitant un suivi médical	1 664 (9,1)	1 587 (8,7)
<b>Evénement indésirable non sollicité lié à l'intervention</b>	1 050 (5,7)	807 (4,4)
Grave	4 (<0,1)	2 (<0,1)
Ayant conduit à la sortie de l'étude	0 (<0,1)	0
Intérêt particulier	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Nécessitant un suivi médical	67 (0,4)	51 (0,3)

## Données issues du Plan de Gestion de Risques

mRESVIA (vaccin VRS) fait l'objet d'un plan de gestion des risques (version 0.4 du 18 juin 2024) dont les risques importants identifiés et potentiels et informations manquantes sont détaillés dans le Tableau 7.

Tableau 7. Résumé des risques de tolérance identifiés, potentiels ou pour lesquels des données restent manquantes présentés dans le Plan de Gestion des Risques de mRESVIA (PGR du 18/06/2024 – version 4)

<b>Risques importants identifiés</b>	– Aucun
<b>Risques importants potentiels</b>	– Myocardite/péricardite
<b>Informations manquantes</b>	– Co-administration avec d'autres vaccins – Utilisation chez les personnes immunodéprimées – Utilisation chez les personnes atteintes de troubles auto-immuns ou inflammatoires – Tolérance au long terme

## Données issues du RCP

« Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient une douleur au site d'injection (55,9 %), une fatigue (30,8 %), des céphalées (26,7 %), des myalgies (26,6 %) et des arthralgies (21,7 %). La plupart des effets indésirables locaux et systémiques sollicités sont apparus dans un délai de 1 à 2 jours après l'injection et se sont résolus dans un délai de 1 à 2 jours après leur apparition. La majorité des effets indésirables locaux et systémiques étaient d'intensité légère.

### Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le profil de sécurité et les fréquences d'effets indésirables présentés ci-après sont basés sur les données générées dans le cadre d'une étude clinique mondiale de phase 2/3 contrôlée contre placebo (numéro EUDRA CT 2021-005026-20) incluant un total de 18 245 participants âgés de  $\geq 60$  ans qui ont reçu une injection de 50 microgrammes de mRESVIA. L'étude clinique a été menée dans 22 pays en Amérique centrale et latine, en Afrique, en Asie-Pacifique, en Amérique du Nord et en Europe.

Pour plus d'informations sur les caractéristiques principales de la population de l'étude clinique de phase 2/3, voir rubrique 5.1.

Les effets indésirables rapportés sont listés selon les fréquences suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Au sein de chaque catégorie de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité (tableau 1).

Tableau 1 : Effets indésirables à la suite de l'administration de mRESVIA

Classification MedDRA par systèmes d'organes	Fréquence	Effet(s) indésirable(s)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Lymphadénopathie*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Peu fréquent	Sensation vertigineuse
	Rare	Paralysie du nerf facial périphérique (par ex. maladie de Bell)†
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées/vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Urticaire‡
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Myalgie Arthralgie
	Très fréquent	Douleurs au site d'injection Fatigue Frissons
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie Érythème au site d'injection Gonflement/induration au site d'injection
	Rare	Prurit au site d'injection

\* La lymphadénopathie a été rapportée en tant que « gonflement ou sensibilité axillaire (aisselles) du même côté que l'injection ».

† Un participant du groupe vaccin a connu un effet indésirable sévère de type paralysie faciale apparu au Jour 5 et évalué comme étant lié à l'injection par l'investigateur. Dans l'intervalle de risque de 42 jours après l'injection, une maladie de Bell et/ou une paralysie faciale ont été rapportées chez 2 participants du groupe mRESVIA et chez 2 participants du groupe placebo. Ces 4 patients présentaient tous des facteurs de risque pour la maladie de Bell.

‡ Une urticaire d'apparition soudaine (dans un délai de quelques jours après la vaccination) ou retardée (jusqu'à deux semaines après la vaccination) a été observée et peut être une évolution aiguë ou chronique (≥ 6 semaines).

### 3.4 Données d'utilisation

Sans objet.

### 3.5 Modification du parcours de soins

mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) est susceptible d'améliorer le parcours de soins en réduisant le fardeau des IRA à VRS chez les sujets âgés de 60 ans et plus et ceux ayant des facteurs de risque d'infection grave à VRS.

## 3.6 Programme d'études

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

### → Dans l'indication évaluée

Etude	Type de données
P301	<ul style="list-style-type: none"><li>– CSR finale de l'étude (24 mois de suivi) prévu pour T1 2025 avec une soumission réglementaire au T2 2025</li><li>– Revaccination à 24 mois</li><li>– Suivi d'efficacité et de tolérance jusqu'à 24 mois</li></ul>
P304	<ul style="list-style-type: none"><li>– Données de co-administration avec le vaccin antigrippal haute dose prévues pour le T3 2024 avec une soumission réglementaire en 2025</li></ul>

### → Dans d'autres indications

Etude	Type de données
P101	<ul style="list-style-type: none"><li>– Données chez les femmes en âge de procréer et l'enfant de 12 à 59 mois (Q4 2024)</li></ul>
P303	<ul style="list-style-type: none"><li>– Données chez les adultes de plus de 18 ans à haut risque (Q4 2024)</li></ul>

## 4. Discussion

Compte tenu :

- **du besoin médical** partiellement couvert par les alternatives disponibles dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) ;
- **des données d'efficacité du vaccin mRESVIA** versus placebo chez 35 088 sujets montrant :
  - **dans l'analyse principale** (durée médiane de suivi depuis l'injection de 3,7 mois) une réduction des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dues au VRS confirmées par RT-PCR après l'administration d'une dose unique de vaccin :
    - avec une incidence de MVRI dues au VRS  $\geq 2$  symptômes de 0,05 % dans le groupe mRESVIA vs 0,31 % dans le groupe placebo, soit une EV à 83,7 %, IC<sub>95,88%</sub> = [66,0 ; 92,2] ;
    - avec une incidence de MVRI dues au VRS  $\geq 3$  symptômes de 0,02 % dans le groupe mRESVIA vs 0,10 % dans le groupe placebo, soit une EV à 82,4 %, IC<sub>96,36%</sub> = [34,8 ; 95,3] ;
  - **et dans l'analyse confirmatoire** (durée médiane de suivi depuis l'injection de 18,8 mois) :
    - avec une incidence de MVRI dues au VRS  $\geq 2$  symptômes de 0,4 % dans le groupe mRESVIA vs 0,91 % dans le groupe placebo, **soit une EV à 56,2 %, IC95% = [41,9 ; 67,2]** ;
    - avec une incidence de MVRI dues au VRS  $\geq 3$  symptômes de 0,17 % dans le groupe mRESVIA vs 0,36 % dans le groupe placebo, **soit une EV à 54,9 %, IC96,36% = [29,5 ; 71,7]** ;
  - une absence d'estimation de l'efficacité vaccinale du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations en raison d'un nombre trop faible d'évènements,
  - une EV par classe d'âge (60-69 ans, 70-79 ans, >80 ans) 15 jours après l'administration d'une dose unique de vaccin de respectivement 50,5 [30,4 ; 64,7] ; 74,0 [54,1 ; 85,3] et 0,0 [-166,4 ; 62,5]. L'EV chez les sujets ayant une comorbidité d'intérêt (affections cardio-

pulmonaires chroniques y compris l'insuffisance cardiaque congestive, BPCO, asthme et affections respiratoires chroniques, diabète et maladies hépatiques et rénales à un stade avancé), sans limite d'âge, a été comparable à celle observée sur l'ensemble de la population d'étude. Ces résultats doivent néanmoins être interprétés avec précaution compte tenu du faible nombre de participants dans les différents sous-groupes, et que ceci est accentué pour les mesures de l'efficacité vaccinale dans les classes d'âge les plus élevées ( $\geq 80$  ans, N = 2860) et les populations vulnérables/fragiles (score échelle d'Edmonton  $\geq 4$ , N = 7 674).

→ **des données d'immunogénicité du vaccin mRESVIA** disponibles à ce jour chez les personnes de 60 ans et plus montrant :

- des titres en anticorps neutralisants contre le VRS A et le VRS B ainsi que les titres en anticorps de liaison anti-pré-F plus élevé chez les participants vaccinés en comparaison avec ceux du groupe placebo à J29 après une dose unique du vaccin ;
- une décroissance dans le temps des titres en anticorps observée après le pic obtenu au premier mois qui demeuraient supérieurs aux valeurs initiales à l'inclusion, tout au long du suivi et jusqu'au 12e mois post-vaccination.
- une nouvelle augmentation des titres en anticorps neutralisants (contre le VRS A et VRS B) et des titres en anticorps de liaison anti-pré-F, similaire à celle obtenue un mois après la première injection un mois après une dose de rappel administrée à 12 mois.

→ **des données de tolérance du vaccin mRESVIA** évaluées chez plus de 18 000 participants de 60 ans et plus montrant un profil de tolérance acceptable marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur au site d'injection (56,3%), fatigue (31,0%) et céphalée (27,0%). Les événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme liés au traitement ont été rapportés chez quatre personnes dans le groupe mRNA-1345 (frissons, déshydratation, paralysie faciale (survenue 5 jours après l'injection de l'ARNm-1345) et thrombose veineuse superficielle) et chez cinq personnes dans le groupe placebo (convulsions, fièvre, BPCO, accident ischémique transitoire et syndrome myélodysplasique).

**Il est attendu un impact de mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) 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.**

**Cependant, l'impact sur la réduction des infections sévères, des hospitalisations, du transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est à ce jour pas démontré dans les études cliniques.**

**En conséquence, mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) 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

La HAS considère que le vaccin mRESVIA peut être utilisé, au même titre que les autres vaccins VRS, dans le cadre de la stratégie actuelle de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte, à savoir chez les personnes âgées de 75 ans et plus et chez les personnes âgées de 65 ans et plus présentant des pathologies chroniques respiratoires (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS. La HAS ne se prononce pas, à ce stade, sur la pertinence et la nécessité d'une vaccination itérative après la primovaccination.

Afin de simplifier le parcours vaccinal, la HAS estime que le vaccin mRESVIA peut être administré concomitamment avec les vaccins contre la grippe et contre la Covid-19. Le cas échéant, la HAS rappelle que les injections doivent être pratiquées sur des sites d'injection différents. En outre, si les vaccins contre le VRS, la grippe et la Covid-19 ne sont pas administrés au même moment, la HAS rappelle qu'il n'y a pas de délai à respecter entre les trois vaccinations et que de façon générale, il n'est pas nécessaire de respecter un délai minimum entre un vaccin contre le VRS et tout autre vaccin du calendrier vaccinal. Elle précise toutefois, conformément à son AMM, que l'administration concomitante de mRESVIA et d'autres vaccins recommandés dans ces tranches d'âge n'a pas été étudiée.

#### → Dans le périmètre du remboursement :

La Commission de la transparence considère que mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) doit être utilisé selon son AMM et conformément aux recommandations vaccinales en vigueur. Il doit être utilisé dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

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 les vaccins ABRYSV0 (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) et AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)). Ces vaccins ont fait l'objet d'un développement concomitant au vaccin mRESVIA.

## 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 modéré.
- Il existe des alternatives thérapeutiques : ABRYSSVO (vaccin du Virus Respiratoire Syncytial (VRS) (bivalent, recombinant)) et AREXVY (vaccin du virus respiratoire syncytial (recombinant, avec adjuvant)).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

### → Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les personnes âgées, celles ayant des comorbidités ont un risque élevé de maladie grave liée au VRS (infection des voies aériennes basse ou pneumonie, hospitalisation, hospitalisation en soins intensifs, décès) ;
- du besoin médical partiellement couvert par les alternatives disponibles dans la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures (MVRI) dues au VRS chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS ;
- du fait que mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) apporte une réponse partielle au besoin identifié chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS ;
- d'un impact supplémentaire attendu sur la morbidité en termes de réduction des MVRI à VRS et de l'absence de démonstration sur la réduction des MVRI sévères ;
- mais de l'absence d'impact démontré sur la mortalité et sur l'organisation des soins (réduction des hospitalisations, des transferts en unité de soins intensifs ou en réanimation) ;

mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) n'est pas 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 mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) est modéré dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial, selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juin et du 17 octobre 2024, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

**La Commission donne un avis favorable à l'inscription de mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) 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 pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial selon les recommandations en vigueur de la HAS datant du 27 juin et du 17 octobre 2024 et aux posologies de l'AMM, à savoir chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.**

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 30 %**

## 5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez sujets âgés de 75 ans et plus et chez les sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) ;
- **de la démonstration d'une supériorité du vaccin mRESVIA** par rapport au placebo chez 35 088 sujets (étude P301) en termes de réduction des IVRI-VRS avec  $\geq 2$  symptômes et IVRI-VRS avec  $\geq 3$  symptômes, (EV 83,7 IC95,88 % [66,0 ; 92,2]) et 82,4 IC96,36 % [34,8 ; 95,3] respectivement) ;
- **d'un profil de tolérance acceptable du vaccin mRESVIA** marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés), de type douleur au site d'injection (56,3%), fatigue (31,0%) et céphalée (27,0%). Les événements indésirables graves considérés par l'investigateur comme liés au traitement ont été rapportés chez quatre personnes dans le groupe mRNA-1345 (frissons, déshydratation, paralysie faciale (survenue 5 jours après l'injection de l'ARNm-1345) et thrombose veineuse superficielle) et chez cinq personnes dans le groupe placebo (convulsions, fièvre, BPCO, accident ischémique transitoire et syndrome myélodysplasique).

Mais :

- d'un impact non démontré sur la réduction des IVRI-VRS sévères et des décès imputables aux infections à VRS ainsi que sur l'organisation des soins (réductions des hospitalisations conventionnelles et des hospitalisations en soins intensifs) ;
- des données limitées dans les populations les plus à risque de décompenser lors d'une infection à VRS (sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque), ce qui limite la transposabilité des résultats dans cette population ;

**la Commission considère qu'en l'état actuel des données, mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les sujets de 75 ans et plus et chez les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques**

(particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

## 5.5 Population cible

La population cible mRESVIA (Vaccin du Virus Respiratoire Syncytial à ARNm (à nucléoside modifié)) correspond à l'ensemble des sujets âgés de 75 ans et plus et des sujets âgés de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques (particulièrement BPCO) ou cardiaques (particulièrement insuffisance cardiaque) susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS.

Selon les données de l'INSEE au 1er janvier 2024 :

- le nombre de sujets âgés de 75 ans et plus est de 7 106 175,
- le nombre de sujets âgés de 65 à 74 ans est de 7 619 295, cependant nous ne disposons pas de données permettant d'estimer la proportion ayant au moins un facteur de risque d'infections graves à VRS. A titre indicatif, selon Santé publique France, 2,3% de la population française serait atteinte d'une insuffisance cardiaque et jusqu'à 10% chez les sujets de plus de 70 ans. La prévalence de la BPCO varie selon les études entre 3,2% et 16% sans précision sur les tranches d'âge. Aussi le nombre de sujets susceptibles de recevoir le vaccin sera vraisemblablement restreint.

Aussi, la population cible pourrait être estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65 ans et plus.

**La population cible est estimée à 7 106 175 sujets âgés de plus de 75 ans et plus et une proportion restreinte chez les sujets de 65 ans et plus.**

## 5.6 Demande de données

La Commission de la Transparence soutient la demande formulée dans les recommandations vaccinales de la HAS du 17/10/2024 précisant que les vaccins contre le VRS sont relativement récents et que le recul sur l'impact épidémiologique et médico-économique de cette nouvelle vaccination est encore limité. La HAS rappelle que la stratégie de vaccination contre le VRS sera réévaluée en fonction de l'évolution des connaissances disponibles. Aussi, **la HAS insiste sur l'importance de conduire rapidement des études 1) pour évaluer l'efficacité et l'impact en vie réelle du vaccin mRESVIA sur les hospitalisations dues aux VRS, 2) pour évaluer l'efficacité du vaccin mRESVIA chez les personnes âgées de 80 ans et plus et chez les personnes immunodéprimées, et 3) pour documenter l'efficacité et la sécurité de l'administration de rappels itératifs, notamment en fonction du délai depuis la précédente injection et du type de vaccin VRS administré précédemment (i.e. données d'interchangeabilité).**

## 6. Annexes

Annexe 1 (issue de la recommandation vaccinale du 17 octobre 2024<sup>8</sup>) : Résumé des principales données d'efficacité d'une dose unique disponibles sur les trois vaccins VRS

Vaccins	mRESVIA	ABRYSVO	AREXVY
<b>Période de vaccination</b>	Toute l'année à partir de novembre 2021, pour tenir compte de la difficulté de prédire la saisonnalité du VRS, conséquence de la pandémie de Covid-19 et des mesures barrières mises en place	Avant le début de la saison épidémique du VRS (2021-2022)	Avant le début de la saison épidémique du VRS (2021-2022)
<b>Durée de suivi</b> (pour l'analyse principale)	Médiane de 3,7 mois (entre 15 et 379 jours)	Moyenne de 6,78 mois	Médiane de 6,7 mois (entre 15 jours et 10,1 mois)
<b>Analyse principale</b> (critères de jugement principaux)	<ul style="list-style-type: none"> <li>MVRI-VRS ≥ 2 symptômes entre J14 et M12 : <b>83,7% (IC95,88% [66 ; 92])</b></li> <li>MVRI-VRS ≥ 3 symptômes entre J14 et M12 : <b>82,4% (IC96,36% [35 ; 95])</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : <b>67% (IC96,66% [29 ; 86])</b></li> <li>IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : <b>86% (IC96,66% [32 ; 99])</b></li> </ul>	MVRI-VRS : <b>83% (IC95% [58 ; 94])</b>
<b>Analyses confirmatoires</b> (critères de jugement secondaires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi médian : 18,8 mois</li> <li>MVRI ≥ 2 symptômes entre J14 et M12 : <b>56,1% (IC95% [42,2 ; 66,7])</b></li> <li>MVRI ≥ 3 symptômes entre J14 et M12 : <b>54,9% (IC95% [30,5 ; 70,7])</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : <b>65% (IC95% [36 ; 82])</b></li> <li>IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : <b>89% (IC95% [54 ; 99])</b></li> </ul> </li> </ul>	Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 : <ul style="list-style-type: none"> <li>MVRI-VRS : <b>79% (IC95% [58 ; 91])</b></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi jusqu'à 24 mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>MVRI ≥ 2 symptômes entre J14 et M24 : <b>47,4% (IC95% [34,7 ; 57,7])</b></li> <li>MVRI ≥ 3 symptômes entre J14 et M24 : <b>48,4% (IC95% [27,2 ; 63,9])</b></li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Suivi jusqu'à la fin de la saison 1 et ET saison 2 partielle : <ul style="list-style-type: none"> <li>IVRI-VRS ≥ 2 symptômes : <b>49% (IC95% [14 ; 71])</b></li> <li>IVRI-VRS ≥ 3 symptômes : <b>79% (IC95% [23 ; 96])</b></li> </ul> </li> </ul>	Suivi jusqu'à la fin de la saison 2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>MVRI-VRS : <b>67% (IC95% [48 ; 80])</b></li> </ul>
<b>Hospitalisations</b> (dues au VRS et/ou toutes causes)	Non disponible	Non disponible	Non disponible
<b>Autres critères exploratoires de sévérité</b>	MVRI-VRS avec dyspnée entre J14 et M12 : <b>65,1% (IC95% [41,1 ; 79,3])</b>	IVRI-VRS sévères <sup>a</sup> : non disponible	MVRI-VRS sévères <sup>b</sup> : <b>94% (IC95% [62 ; 100])</b>

<sup>a</sup> Définition IVRI sévères : hospitalisation due à l'IVRI-VRS, supplémentation en oxygène nouvelle ou accrue, ventilation mécanique nouvelle ou accrue (y compris la ventilation en pression positive continue) ; <sup>b</sup> Définition MVRI sévères : présence d'une MVRI avec au moins un écouvillon positif associée au VRS détecté par RT-PCR avec au moins l'un des critères suivants : i) au moins 2 signes respiratoires inférieurs ; ii) un épisode de MVRI évalué comme "sévère" par l'investigateur.

<sup>8</sup> HAS. Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Place du vaccin mRESVIA (Moderna). 17 octobre 2024. Disponible sur : [Recommandation Stratégie de vaccination contre les infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus : Place du vaccin mRESVIA \(Moderna\) \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/mes-pratiques/strategie-de-vaccination-contre-les-infections-par-le-vrs-chez-ladulte-age-de-60-ans-et-plus-place-du-vaccin-mresvia-moderna)