

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AUX VACCINS CONTRE LE VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL N°1

ABRYSVO (PFIZER), AREXVY (GSK), mRESVIA (MODERNA)

Référence de l'enquête	Enquête nationale de pharmacovigilance relative aux vaccins utilisés contre le virus respiratoire syncytial (VRS)
Date d'ouverture de l'enquête	26 mai 2023
CRPV rapporteur	Rouen
Nom de l'expert rapporteur *	██████████
Autre(s) participant(s) du CRPV rapporteur- (nom et fonction dans le CRPV) nommés par l'ANSM	-
CRPV relecteur	Paris Henri-Mondor
Nom de l'expert relecteur *	██████████
CRPV coordonnateur (le cas échéant)	-
Nom de l'expert coordonnateur *	-
Nom du ou des laboratoires	PFIZER, GSK, MODERNA
Date(s) du ou des rapports précédents +/- présentation en CSP Surveillance et Pharmacovigilance (Formation restreinte Expertise)	-
Période couverte par le rapport	De la mise à disposition au 28/02/2025 inclus

nb : tableau pré-rempli par ANSM

Table des matières

I.INTRODUCTION.....	7
HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES	7
DONNEES COMPARATIVES DES VACCINS	8
II.METHODOLOGIE DU SUIVI.....	10
III.ABRYSV0	11
GENERALITES SUR ABRYSV0 (DCI)[6].....	12
aDonnées de pharmacodynamie	12
bDonnées pharmacocinétique.....	14
cPopulation cible, indication(s) et posologie	14
dAvis de la HAS.....	15
eDonnées sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire	15
METHODOLOGIE, DONNEES RECUEILLIES.....	15
fDonnées issues des bases de PV.....	15
gDu laboratoire	15
hDonnées de la littérature	15
iVigiLyze.....	16
RESULTATS	16
jChiffres de vente - données d'exposition Cf. Annexes VII	16
kDonnées en France.....	16
lDonnées au niveau mondial.....	22
mDonnées de la littérature	27
nPGR.....	28
oSituations particulières :	28
DISCUSSION DES RESULTATS	31
CONCLUSIONS DU CRPV	34
IV.AREXVY	36
GENERALITES SUR AREXVY (DCI) [20]	37
aDonnées de pharmacodynamie	37
bDonnées pharmacocinétique.....	39
cPopulation cible, indication(s) et posologie	39
dAvis de la HAS.....	39
METHODOLOGIE DONNEES RECUEILLIES.....	39
aDonnées issues des bases de PV.....	39
aDu laboratoire	39
bDonnées de la littérature	40

cAutres	40
RESULTATS	40
aChiffres de vente - données d'exposition (Cf annexes VII)	40
bDonnées en France	40
cDonnées au niveau mondial.....	43
dDonnées de la littérature	48
ePGR :	48
fSituations particulières :	49
DISCUSSION DES RESULTATS	49
CONCLUSIONS DU CRPV	49
V.mRESVIA	51
GENERALITES SUR mRESVIA (DCI) [25]	52
aDonnées de pharmacodynamie	52
bDonnées pharmacocinétique.....	53
cPopulation cible, indication(s) et posologie	53
dAvis de la HAS.....	54
METHODOLOGIE DONNEES RECUEILLIES.....	54
aDonnées issues des bases de PV	54
bDu laboratoire	54
cDonnées de la littérature	54
dAutres.....	54
RESULTATS	54
aChiffres de vente - données d'exposition	54
bDonnées en France	54
cDonnées au niveau mondial.....	54
dDonnées de la littérature	55
ePGR :	55
fSituations particulières :	55
DISCUSSION DES RESULTATS	55
CONCLUSIONS DU CRPV	55
VI.CONCLUSION GENERALE	56
VII.ANNEXES	57
VIII.CHIFFRES DE VENTE EN FRANCE.....	57
aABRYSVO	57
bAREXVY.....	57
IX.PSUR DONNEES D'EXPOSITION.....	57
aABRYSVO	57
bAREXVY.....	57

X.RCP	57
aABRYSVO	57
bAREXVY.....	58
cmRESVIA	58
XI.REFERENCES.....	58

ABREVIATIONS

ADEM : encéphalomyélite aiguë disséminée

ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance

CRPV Centre Régional de Pharmacovigilance

HAS Haute Autorité de Santé

MRVI Maladie des voies respiratoires inférieures

NA non applicable

NR Non rapporté

SA semaines d'aménorrhée

SAI Sans Autre Information

VRS : virus respiratoire syncytial

RESUME

Introduction

En 2023 et 2024, trois vaccins ont reçu une AMM pour l'immunisation active chez les sujets de plus de 60 ans contre les infections à VRS : ABRYSSVO, AREXVY et mRESVIA ; ABRYSSVO est également autorisé pour l'immunisation passive des nourrissons par la vaccination maternelle. Ces vaccins ont été intégrés en 2024 par la HAS dans la stratégie de prévention des infections à VRS en France avec une recommandation de suivi de pharmacovigilance renforcé. Dans le cadre de la mise à disposition de ces nouveaux vaccins, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place afin de surveiller leur profil de sécurité d'emploi.

Méthode

Tous les cas survenus sur le territoire national entre la mise sur le marché et le 28/02/2025 mettant en cause l'un de ces vaccins ont été fournis par l'ANSM et les laboratoires et pris en compte sans distinction de gravité ou de provenance. L'analyse s'est appuyée également sur les données des PSUR, de la détection automatisée de signaux, des données de littérature et de la base mondiale de pharmacovigilance.

Principaux résultats et discussion

Sur l'ensemble du suivi, 164 cas ont été analysés pour ABRYSSVO dont 62% ne mentionnent que des erreurs, réalisées ou interceptées, ou un mésusage. Parmi les 61 cas rapportant un effet indésirable, 4 sont survenus chez des patients vaccinés hors grossesse, 3 femmes, 1 homme, d'âge moyen 67 ans [38 – 90] ; parmi eux deux cas graves, 1 rapportant un infarctus du myocarde d'évolution fatale à J2 du vaccin chez un patient âgé, sans élément permettant d'établir un lien causal avec la vaccination et un cas de réactogénicité sévère chez une patiente non enceinte trentenaire. Les 57 autres concernent des femmes enceintes (âge moyen 30 ans) ou leurs enfants ; 32 cas (5 graves) rapportent des effets non spécifiques de la grossesse, majoritairement une réactogénicité qu'on retrouve sans autre effet associé dans 21 cas (42% des déclarations et 37% des cas grossesse). Parmi les 25 cas d'événements spécifiques de la grossesse (18 graves), on retrouve essentiellement des troubles du travail : accouchements prématurés, après 36 SA (4), contractions utérines (6), métrorragie et césarienne le jour même (1), hémorragie du post-partum (1) ; 1 cas, non grave et non détaillé, rapporte une élévation de la pression artérielle ; 2 cas concernent le fœtus avec 1 mort fœtale *in utero* et 1 cas d'hypokinésie fœtale, 2 autres concernent des nouveau-nés avec un cas d'accident vasculaire cérébral et un cas de décès inexplicable à J2 (contexte d'hémorragie materno-fœtale), sans lien établi avec le vaccin. Enfin 8 cas décrivent des inefficacités vaccinales survenues chez des enfants de 21 jours à 2 mois.

Pour AREXVY, sur la période de suivi, 13 cas dont 2 graves avec pour l'un une évolution fatale, ont été notifiés. Ils concernent 6 femmes et 3 hommes (pour 4 le sexe n'est pas rapporté), d'âge moyen 72 ans [51 – 83] et décrivent des effets indésirables dans 5 cas, des erreurs médicamenteuses dans 8 cas, réalisées dans 5 cas avec notamment l'administration à une femme enceinte, interceptées pour les trois autres dont une correspondant à la prescription non réalisée d'AREXVY à un nouveau-né.

Nous n'avons pas reçu d'information quant à mRESVIA.

Conclusions

Il n'y a pas sur cette période de suivi d'élément de sécurité émanant des cas rapportés en France de nature à remettre en question le bénéfice de la vaccination dans les populations concernées. Cependant, le nombre élevé de complications du travail et notamment (de menace) d'accouchement prématuré, rapportés avec ABRYSSVO justifie la surveillance renforcée de ces situations au travers des cas de pharmacovigilance documentés et d'études spécifiques de pharmaco-épidémiologie. Par ailleurs, on relève pour AREXVY et ABRYSSVO une proportion importante d'erreurs médicamenteuses qui trahissent une méconnaissance des indications de ces vaccins et constituent un signal fort de risque élevé compte-tenu des populations exposées. Ces erreurs justifieraient une communication renforcée auprès des professionnels de santé lors de l'initiation de la prochaine campagne de vaccination pour rappeler les modalités d'utilisation et la place de ce vaccin, en particulier l'absence d'indication à ce jour en pédiatrie.

Compte-tenu de ces éléments, du caractère récent de ces vaccins, des particularités des populations cibles et de l'extension des indications AMM d'ABRYSSVO, le CRPV est favorable à la poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

I. INTRODUCTION

HISTORIQUE/CONTEXTE/OBJECTIFS/PERIMETRES

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus à ARN appartenant à la famille des Pneumoviridae, dont fait également partie le métapneumovirus humain, et au genre Orthopneumovirus [Rima, B.; Collins, P.; Easton, A.; Fouchier, R.; Kurath, G.; Lamb, R.A.; Lee, B.; Maisner, A.; Rota, P.; Wang, L.; et al. *ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae*. *J. Gen. Virol.* 2017, 98, 2912–2913]. Il doit son nom à la particularité qu'il a d'entraîner au niveau des muqueuses respiratoires la fusion de cellules voisines entre elles, à l'origine de grands syncytia multinucléés. Spécifique et pathogène pour l'homme, il infecte les cellules des voies respiratoires et provoque un large éventail de maladies respiratoires, infections bénignes des voies respiratoires supérieures le plus souvent mais également infections mortelles des voies respiratoires inférieures, notamment aux âges extrêmes de la vie et chez les patients immunodéprimés. Il est très contagieux et se transmet par contact direct, par voie aérienne et par contact indirect. La période d'incubation de l'infection au VRS est d'environ de 2 à 8 jours [Ruckwardt, T.J. *The road to approved vaccines for respiratory syncytial virus*. *NPJ Vaccines* 2023, 8, 138].

Son matériel génétique est constitué d'un ARN monocaténaire non segmenté et polarisé négativement. Il est enfermé dans une capside de symétrie hélicoïdale, elle-même enveloppée d'une membrane lipidique dans laquelle sont insérées des protéines de surface. On distingue parmi les virus circulants 2 sous-groupes (A, prévalent, et B) responsables des mêmes maladies. Le VRS contient trois glycoprotéines membranaires distinctes, dont les glycoprotéines G et F qui ont la capacité antigénique la plus élevée et sont responsables de l'adhésion du virus à la cellule hôte et de l'internalisation du virion dans la cellule. La protéine F, également responsable de la formation du syncytium, caractéristique de la maladie et de la pathogenèse du VRS, apparaît la plus conservée, avec six régions antigéniques distinctes intéressantes pour la production de vaccins et d'anticorps monoclonaux, notamment les sites Ø et V, présents uniquement dans la conformation pré-fusion, et qui sont les inducteurs les plus puissants d'anticorps neutralisants.

Problématique motivant la vaccination

Les virus respiratoires syncytiaux (VRS) occasionnent des épidémies d'infections respiratoires hivernales dont le retentissement peut être grave aux deux pôles de la vie : chez les très jeunes enfants et chez les personnes âgées.

Presque tous les enfants sont infectés au cours des 2 premières années de vie et, à l'âge de 2 ans, 50 à 90 % des nourrissons ont des anticorps dirigés contre le VRS. Compte-tenu de la variabilité du VRS, des réinfections récurrentes sont possibles tout au long de la vie et les infections par le VRS ne provoquent pas de réponse immunitaire durable ; cependant, les réinfections sont généralement moins graves que l'épisode initial. A l'échelle de la planète, ils sont responsables de quelques 33 millions de cas d'infections aiguës des voies respiratoires inférieures chez l'enfant de moins de 5 ans et de 26 000 à 101 000 décès par an. En Europe, la bronchiolite à VRS est la première cause d'hospitalisation des nourrissons. La saison commence en moyenne au début du mois de décembre, culmine au début du mois de février et se poursuit jusqu'au début du mois d'avril, avec de grandes variations selon les pays. En France métropolitaine, ces épidémies surviennent généralement de la mi-octobre à la mi-février, avec un pic en décembre, et se poursuivent jusqu'au début du mois d'avril. Le risque de contracter une forme grave d'infection à VRS est maximal chez les nourrissons, en particulier avant six mois. Chaque année en France, parmi les quelques 30 % de nourrissons de moins de deux ans touchés par une bronchiolite, près des trois quarts des cas sont causés par le VRS ; même si ces bronchiolites sont le plus souvent bénignes avec une évolution favorable spontanée en 5 à 10 jours, des formes sévères sont possibles [Li, Y.; Wang, X.; Blau, D.M.; Caballero, M.T.; Feikin, D.R.; Gill, C.J.; Madhi, S.A.; Omer, S.B.; Simões, E.A.F.; Campbell, H.; et al. *Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis*. *Lancet* 2022, 399, 2047–2064].

Chez l'adulte, le VRS entraîne surtout des signes d'infection des voies respiratoires supérieures mais les atteintes des voies respiratoires basses sont possibles, avec une pneumonie semblable à celle de la grippe avec des complications respiratoires et cardiaques possibles. L'infection devient plus sévère avec l'âge, d'autant plus s'y associent des comorbidités cardio-pulmonaires, peut provoquer des

exacerbations de maladies respiratoires chroniques et des complications cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral...) [Anastassopoulou C, Medić S, Ferous S, Boufidou F, Tsakris A. Development, Current Status, and Remaining Challenges for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2025 Jan 21;13(2):97. doi: 10.3390/vaccines13020097. PMID: 40006644; PMCID: PMC11860200].

Une coïnfection respiratoire bactérienne ou virale peut venir en compliquer l'évolution. Il s'agit d'une infection fréquente chez les immunodéprimés et les professionnels de santé sont exposés au risque de contracter et transmettre le virus.

Jusqu'il y a peu, la seule prévention possible reposait sur les mesures d'hygiène, les mesures barrières, et, chez les nouveau-nés prématurés, une immunisation par l'injection d'anticorps monoclonaux avec notamment une autorisation de mise sur le marché (AMM) accordée fin 2023 au BEYFORTUS, indiqué 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 circulation du VRS. BEYFORTUS est également indiqué jusqu'à l'âge de 2 ans chez les enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS lors de leur deuxième saison de circulation du VRS. Cependant, il n'existait aucun vaccin.

En 2023 et 2024, trois vaccins contre le VRS ont reçu une AMM : ABRYSV0, AREXVY et mRESVIA ; parmi eux, seul l'ABRYSV0 est indiqué chez la femme enceinte, afin de favoriser la protection passive du nouveau-né de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois.

Ces vaccins ont été intégrés en 2024 par la HAS dans la stratégie de prévention des infections à VRS en France.

Dans le cadre de la mise à disposition de ces nouveaux vaccins, une enquête de pharmacovigilance a été mise en place afin de surveiller leur profil de sécurité d'emploi.

DONNEES COMPARATIVES DES VACCINS

ABRYSV0 et AREXVY sont tous deux des vaccins produits par technologie ADN recombinant, mRESVIA est un vaccin ARNm ; parmi eux, seul AREXVY est adjuvanté par AS01E. Ces trois vaccins ont reçu une autorisation initiale de mise sur le marché pour la prévention active de la maladie induite par le VRS chez les adultes de plus de 60 ans, AMM qui depuis a évolué (cf tableau1), sans impact sur la recommandation HAS pour la campagne vaccinale 2024-2025.

Parmi ces trois vaccins, seul ABRYSV0 possède une indication dans l'immunisation passive des nourrissons jusqu'à 6 mois par la vaccination maternelle. Le rationnel de cette stratégie repose d'une part sur l'absence de vaccin efficace et sur chez des sujets naïfs de VRS. En effet, les tentatives historiques de développement d'un vaccin destiné à des sujets naïfs de la maladie se sont à ce jour soldées par des échecs avec survenue de formes sévères de la maladie [4] ; actuellement, le développement d'un autre vaccin contre le VRS est en pause pour investigations complémentaires du fait de cas sévères d'infections à VRS rapportés lors d'un essai clinique chez les enfants de 5-24 mois [Mahase E. FDA pauses all infant RSV vaccine trials after rise in severe illnesses. *BMJ*. 2024 Dec 23;387:q2852. doi: 10.1136/bmj.q2852. PMID: 39725458].

Par ailleurs, même si un vaccin acceptable était disponible, il est difficilement envisageable à ce jour d'obtenir une immunisation active post-natale susceptible de protéger les nourrissons les plus jeunes de formes précoces, souvent très graves, une protection maximale pouvant nécessiter plusieurs doses de primovaccination. Cette stratégie pour la prévention post-natale à court terme des nourrissons par la vaccination des mères pendant la grossesse est déjà utilisée pour d'autres affections (coqueluche, tétanos) et les femmes enceintes ayant universellement été confrontées au VRS ne risquent pas de développer d'exacerbation de la maladie due au vaccin ; de plus, seules les IgG maternelles atteignent l'enfant à naître et l'expérience de l'administration de palivizumab, anticorps monoclonal humanisé de type IgG1k, aux nouveau-nés n'a pas engendré d'aggravation de la maladie à VRS. Ainsi, les anticorps neutralisants anti-VRS chez les femmes enceintes peuvent entraîner une protection passive de leurs enfants dès lors qu'une quantité suffisante d'anticorps maternels persiste dans le sérum de l'enfant.

Tableau 1 : Tableau comparant 3 vaccins

INDICATIONS	HORS GROSSESSE Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI)		
	NOURRISSONS/femmes enceintes		
NOM COMMERCIAL	ABRYVO	AREXVY	mRESVIA
LABORATOIRE	PFIZER	GSK Vaccines	MODERNA
TYPE DE VACCIN	Bivalent recombinant, glycoprotéines F (préfusion) des sous-types A et B du VRS RSV vaccine prot. subunit PreF 2v	recombinant, antigène RSVPreF3 dérivé de la protéine F, avec adjuvant. 2 RSVPreF3	ARNm simple brin, à coiffe en 5', codant pour la glycoprotéine F du VRS-A, stabilisée dans sa conformation de préfusion
PRODUCTION	Produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par technologie de l'ADN recombinant		ARNm à nucléoside modifié du VRS encapsulé dans des nanoparticules lipidiques
Adjuvant	o	ASo1E	o
PARMI LES EXCIPIENTS	Trométamol, Mannitol (E421), Polysorbate 80 (E433), Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)	Polysorbate 80, Dihydrogénophosphate de potassium (E 340), Phosphate dipotassique (E 340), Dioléoyl phosphatidylcholine (E 322), Phosphate disodique anhydre (E 339),	SM-102 PEG2000-DMG Trométamol, Acide acétique
AMM initiale	Immunisation active adultes de 60 ans et plus	Immunisation active adultes de 60 ans et plus.	Immunisation active adultes de 60 ans et plus.
	Immunisation passive des nourrissons (vaccination maternelle entre 24 et 36 SA)		
Ajouts AMM 2025	Immunisation active adultes de 18 ans et plus	Immunisation active adultes 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS.	
Posologie	dose unique de 0,5 mL		
Administration	Intramusculaire dans la région deltoïdienne	Injection intramusculaire	Injection intramusculaire
SMR 2024	MODERE	MODERE	MODERE
ASMR 2024	V (inexistant) chez l'adulte	V (inexistant)	V (inexistant)
	IV (mineur) dans la prévention chez le nourrisson		
Effets indésirables attendus			
Très fréquents	Myalgie Fatigue	Céphalée, Myalgie, Arthralgie, Douleur au site d'injection, érythème au site d'injection, fatigue	Lymphadénopathie Céphalées Myalgie Arthralgie Douleurs au site d'injection Fatigue Frissons
Fréquents	Arthralgie Douleurs / Gonflement au site de vaccination	Gonflement au site d'injection, Fièvre, Frissons	Nausées/vomissements Pyrexie Érythème au site d'injection Gonflement/induration au site d'injection
Peu fréquents	Pyrexie	Lymphadénopathie, Réactions d'hypersensibilité (telles que rash) Nausées, Douleur Abdominale, Vomissements, Prurit au site d'injection Douleur, Malaise	Hypersensibilité
Rares	Lymphadénopathie, Réactions d'hypersensibilité (incluent éruption cutanée, urticaire) Prurit au site de vaccination Ecchymose/Hématome au site de vaccination*		Paralysie du nerf facial périphérique (par ex. maladie de Bell) Urticaire Prurit au site d'injection
Très rares	Anaphylaxie, Syndrome de Guillain-Barré		
HAS campagne 2024-2025 (recommandations /remboursement)	MVRI ≥ 75 ans et ≥ 65 avec FDR cardio-respiratoires : 30%	MVRI ≥ 75 ans et ≥ 65 avec FDR cardio-respiratoires 30%	MVRI ≥ 75 ans et ≥ 65 avec FDR cardio-respiratoires / 30%
	Nourrissons : vaccination maternelle entre 32 et 36 SA / 100%		

*Effets indésirables ajoutés depuis le début de la commercialisation

II. METHODOLOGIE DU SUIVI

La méthodologie initiale prévoyait la possibilité de synthèses périodiques sur les signaux potentiels issus de la BNPV, notamment afin d'assurer un suivi étroit de ABRYSVO dans la population sensible des femmes enceintes.

Les cas issus de la base nationale de pharmacovigilance impliquant ces vaccins, suspects ou en interaction qu'ils soient graves ou non, ont été reçus et analysés de façon hebdomadaire par le CRPV. De la même façon, les laboratoires ont fourni en temps réel les cas de décès ainsi que de mise en jeu du pronostic vital.

En l'absence de signaux, aucun rapport intermédiaire n'a été réalisé.

A l'issue de la période de surveillance fixée au 28/02/2025, une extraction globale de tous les cas saisis dans la BNPV pour chaque vaccin a été transmise, accompagnée des données de détection automatisée du signal (DAS) sur la BNPV et des cas marquants ; les laboratoires ont également adressé l'ensemble des cas reçus en France, de la mise à disposition au 28/02/2025 inclus, accompagnée des cas *in extenso*, des PSUR, PSUSA, PBRER, signaux évalués, chiffres de vente sur le territoire national ; les laboratoires ont également fourni des données de littérature pertinente.

A noter que les données concernant les cas fournis par les laboratoires ont nécessité un important travail de retraitement avant leur analyse, toutes les données étant en anglais et la présentation semblant refléter une certaine incompréhension quant au modèle fourni.

L'identification des données de littérature a été réalisée *via* PubMed, Science Direct, Google Scholar, Reactions Weekly et interrogation de la base de données Micromedex et sur les données communiquées par les laboratoires. L'interrogation de ces bases de données a été faite tout au long de la période de suivi, en fonction des cas rapportés et à l'issue de la période de ce rapport.

L'interrogation de la base de l'OMS, VigiLyze a été effectuée au cours du suivi en fonction des cas rapportés et à l'issue de la période de ce rapport.

III. ABRYSVO

	PRINCEPS
Nom commercial	ABRYSVO
DCI	Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant)
Classe ATC	Vaccin J07BX05
Excipient(s) à effet notoire (si nécessaire)	
Forme pharmaceutique et dosage	Vaccin injectable, 0,5 mL
Classe pharmacologique	Vaccin
Indication(s)	Protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez e nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse Immunisation active des personnes âgées de 18 ans et plus pour la prévention de la maldie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	AMM centralisée, Rapp IE, Co-Rapp AT
PSUR : EURD list, ¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	PRAC Rap NL Prochaine DLP : 30 mai 2025 Fréquence : 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	Pfizer
Date d'obtention de l'AMM	23/08/2023
Date de commercialisation en France	28/08/2024
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	

a **Données de pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : vaccins, autres vaccins viraux, code ATC : J07BX05

Mécanisme d'action

Il s'agit d'un vaccin bivalent recombinant contenant 120 µg de glycoprotéine de préfusion stabilisée F du VRS A et du VRS B (60 µg de chaque) dans une forme galénique lyophilisée afin de permettre une reconstitution et qui ne contient pas d'adjuvant. Les glycoprotéines F de préfusion stabilisées sont des ectodomains de glycoprotéines F modifiées provenant de souches représentant des souches contemporaines de type sauvage. Ils sont dépourvus de régions transmembranaires ou de queues cytoplasmiques et sont fusionnés à des domaines de trimérisation du foldon de la fibratine aux extrémités C-terminales des séquences natives restantes. Ces antigènes F sont produits dans des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant et sont destinés à être administrés par voie intramusculaire dans la région deltoïdienne. Après administration, 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 ABRYSSVO 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 transplacentaire d'anticorps neutralisant le VRS.

Les adultes âgés de 60 ans et plus sont protégés par une immunisation active.

Efficacité clinique

Nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes

L'Étude 1 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée (1/1), en double aveugle, contrôlée contre placebo, visant à évaluer l'efficacité d'une dose unique d'ABRYSSVO dans la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS chez les nourrissons nés de femmes enceintes vaccinées entre la 24^e semaine et la 36^e semaine d'aménorrhée. La nécessité d'une revaccination lors des grossesses ultérieures n'a pas été établie.

Une maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS a été définie comme une maladie à VRS confirmée par réaction en chaîne par polymérase à transcription inverse (RT-PCR) suivie médicalement et présentant un ou plusieurs des symptômes respiratoires suivants : respiration rapide, faible saturation en oxygène ($SpO_2 < 95\%$) et tirage sous-costal. La maladie sévère des voies respiratoires inférieures associée au VRS a été définie comme une maladie répondant aux critères de la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS, plus au moins un des symptômes suivants : respiration très rapide, faible saturation en oxygène ($SpO_2 < 93\%$), supplémentation en oxygène à haut débit par canule nasale ou ventilation mécanique, admission en USI pendant > 4 heures et/ou absence de réponse/inconscience.

Au cours de cette étude, 3 695 femmes enceintes, dans le cadre de grossesses simples et sans complication, ont été randomisées dans le groupe ABRYSSVO et 3 697 dans le groupe placebo.

L'efficacité vaccinale (EV) a été définie comme la réduction du risque relatif du critère d'évaluation dans le groupe ABRYSSVO par rapport au groupe placebo pour les nourrissons nés de femmes enceintes ayant reçu le médicament expérimental attribué. Deux critères d'efficacité principaux ont été évalués en parallèle : la maladie sévère des voies respiratoires inférieures suivie médicalement due au VRS et la maladie des voies respiratoires inférieures suivie médicalement due au VRS, survenant dans les 90, 120, 150 ou 180 jours après la naissance.

Parmi les femmes enceintes ayant reçu ABRYSSVO, l'âge médian était de 29 ans (intervalle : 16-45 ans) ; 0,2 % des participantes avaient moins de 18 ans et 4,3 % moins de 20 ans. L'âge gestationnel médian au moment de la vaccination était de 31 semaines d'aménorrhée et 2 jours (de 24 semaines d'aménorrhée et 0 jour à 36 semaines d'aménorrhée et 4 jours). L'âge gestationnel médian du

nourrisson à la naissance était de 39 semaines d'aménorrhée et 1 jour (de 27 semaines d'aménorrhée et 3 jours à 43 semaines d'aménorrhée et 6 jours).

L'efficacité vaccinale est présentée dans les tableaux 1 et 2.

Tableau 1 Efficacité vaccinale d'ABRYSVO contre la maladie sévère des voies respiratoires inférieures suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes - Étude 1

Période	ABRYSVO	Placebo	EV (%)
	N = 3 495	N = 3 480	(IC) ^a
90 jours	6	33	81,8 (40,6 ; 96,3)
120 jours	12	46	73,9 (45,6 ; 88,8)
150 jours	16	55	70,9 (44,5 ; 85,9)
180 jours	19	62	69,4 (44,3 ; 84,1)

Tableau 2 Efficacité vaccinale d'Abrysvo contre la maladie des voies respiratoires inférieures suivie médicalement causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance à l'âge de 6 mois par immunisation active des femmes enceintes - Étude 1

Période	ABRYSVO	Placebo	EV (%)
	N = 3 495	N = 3 480	(IC) ^a
90 jours	24	56	57,1 (14,7 ; 79,8)
120 jours	35	81	56,8 (31,2 ; 73,5)
150 jours	47	99	52,5 (28,7 ; 68,9)
180 jours	57	117	51,3 (29,4 ; 66,8)

IC = intervalle de confiance ; EV = efficacité vaccinale ; ^a IC à 99,5 % à 90 jours ; IC à 97,58 % aux intervalles ultérieurs

Une analyse post-hoc de l'EV selon l'âge gestationnel maternel a été conduite. Pour les cas sévères de maladie des voies respiratoires inférieures suivis médicalement survenus dans les 180 jours, l'EV était de 57,2 % (IC à 95 % : 10,4 ; 80,9) pour les femmes vaccinées tôt au cours de leur grossesse (24 à < 30 semaines d'aménorrhée) et de 78,1 % (IC à 95 % : 52,1 ; 91,2) pour les femmes vaccinées plus tard au cours de la fenêtre éligible de leur grossesse (30 à 36 semaines d'aménorrhée). Pour les cas de maladie des voies respiratoires inférieures suivis médicalement survenus dans les 180 jours, l'EV était de 30,9 % (IC à 95 % : -14,4 ; 58,9) pour les femmes vaccinées tôt au cours de leur grossesse (24 à < 30 semaines d'aménorrhée) et de 62,4 % (IC à 95 % : 41,6 ; 76,4) pour les femmes vaccinées plus tard au cours de la fenêtre éligible de leur grossesse (30 à 36 semaines d'aménorrhée).

Immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus

L'Étude 2 est une étude de phase III, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo visant à évaluer l'efficacité d'ABRYSVO dans la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS chez les personnes âgées de 60 ans et plus.

La maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS a été définie comme une maladie à VRS confirmée par RT-PCR, accompagnée de deux ou trois symptômes respiratoires ou plus, nouveaux ou augmentés, mentionnés ci-après, apparaissant dans les 7 jours après le premier symptôme, et durant plus d'un jour au cours du même épisode de la maladie : toux, respiration sifflante, production d'expectorations, essoufflement ou tachypnée (≥ 25 respirations/min ou augmentation de 15 % par rapport à la valeur initiale au repos).

Les participants ont été randomisés (1:1) pour recevoir ABRYSVO (n = 18 488) ou un placebo (n = 18 479). Le recrutement a été stratifié par âge, 60-69 ans (63 %), 70-79 ans (32 %) et ≥ 80 ans (5 %). Les personnes présentant des maladies chroniques sous-jacentes stables ont été éligibles pour cette étude et 52 % des participants présentaient au moins 1 maladie pré spécifiée ; 16 % des participants atteints de maladies cardio-pulmonaires chroniques stables telles que l'asthme (9 %), la bronchopneumopathie chronique obstructive (7 %) ou l'insuffisance cardiaque congestive (2 %) ont été recrutés. Les personnes immunodéprimées n'étaient pas éligibles.

L'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité vaccinale (EV), définie comme la réduction du risque relatif de premier épisode de maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS dans le groupe ABRYSSVO par rapport au groupe placebo au cours de la première saison de VRS.

Parmi les participants ayant reçu ABRYSSVO, 51 % étaient des hommes et 80 % étaient blancs, 12 % étaient noirs ou afro-américains et 41 % étaient hispaniques/latino-américains. L'âge médian des participants était de 67 ans (intervalle : 59-95 ans).

À la fin de la première saison de VRS, l'analyse a démontré une efficacité statistiquement significative d'ABRYSSVO pour la réduction de la maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS accompagnée de ≥ 2 symptômes et de ≥ 3 symptômes.

Les informations relatives à l'efficacité vaccinale sont présentées ci-dessous :

Critère d'efficacité	ABRYSSVO	Placebo	EV (%)
	N = 18 058	N = 18 076	
Premier épisode de maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS accompagnée de ≥ 2 symptômes ^a	15	43	65,1 (35,9 ; 82,0)
Premier épisode de maladie des voies respiratoires inférieures associée au VRS accompagnée de ≥ 3 symptômes ^b	2	18	88,9 (53,6 ; 98,7)

IC = intervalle de confiance ; VRS = virus respiratoire syncytial ; EV = efficacité vaccinale

^a Dans une analyse exploratoire pour le sous-groupe A du VRS (ABRYSSVO n = 3, placebo n = 16), l'EV était de 81,3 % (IC : 34,5 ; 96,5) ; et dans le sous-groupe B du VRS (ABRYSSVO n = 12, placebo n = 26), l'EV était de 53,8 % (IC : 5,2 ; 78,8).

^b Dans une analyse exploratoire pour le sous-groupe A du VRS (ABRYSSVO n = 1, placebo n = 5), l'EV était de 80,0 % (IC : -78,7 ; 99,6) ; et dans le sous-groupe B du VRS (ABRYSSVO n = 1, placebo n = 12), l'EV était de 91,7 % (IC : 43,7 ; 99,8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec ABRYSSVO chez les enfants âgés de 2 à moins de 18 ans dans la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.

b Données pharmacocinétique

Sans objet

c Population cible, indication(s) et posologie

ABRYSSVO est indiqué pour :

- 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.
- L'immunisation active des personnes âgées de 60 ans et plus pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS.

A noter que ABRYSSVO a bénéficié d'une extension de l'AMM en Europe en mars 2025 et est désormais autorisé chez les adultes de 18 ans et plus.

d Avis de la HAS

Dans l'indication prévention passive des nourrissons par la vaccination des mères pendant la grossesse

La Commission de la transparence considère qu'ABRYSVO doit être utilisé selon son AMM et selon les recommandations vaccinales en vigueur dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le 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 avec un :

- **Service Médical Rendu (SMR) : modéré**
- **Amélioration du service médical rendu (ASMR) : mineur**

Par ailleurs, la HAS a rendu le 28 août 2024 un avis favorable au remboursement dans l'immunisation active (selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 juin 2024), chez les sujets de 75 ans et plus et les sujets de 65 ans et plus présentant des pathologies respiratoires chroniques ou cardiaques susceptibles de décompenser lors d'une infection à VRS avec un :

- **Service Médical Rendu (SMR) : modéré**
- **Amélioration du service médical rendu (ASMR) : n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)**

e Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire

Cf Tableau comparant 3 vaccins (I. Introduction)

METHODOLOGIE, DONNEES RECUEILLIES

f Données issues des bases de PV

Les cas impliquant ABRYSVO, suspects ou en interaction, qu'ils soient graves ou non, saisis dans la BNPV ont été reçus de façon hebdomadaire par le CRPV et une extraction globale à l'issue de la période de suivi a été reçue le 17 mars 2025, accompagnée des données de détection automatisée du signal (DAS) sur la BNPV et des cas marquants.

Les PSUSA ont été reçus les 06/05/2024 et 02/12/2024, les recommandations PRAC les 01/08/2024 et 19/02/2025

g Du laboratoire

Le laboratoire a fourni en temps réel les cas de décès ainsi que de mise en jeu du pronostic vital et, le 24/03/2025, à l'issue de la période, un line listing de l'ensemble des cas sélectionnés sur des critères superposables à ceux utilisés pour la requête BNPV, accompagné des fiches CIOMS ; il a également transmis les données de vente en France, ainsi que les résultats commentés de la détection automatisée des signaux depuis la commercialisation jusqu'au 28/02/2025, le plan de réduction de risques mis à jour en février 2025, le 3^e *Periodic Safety Update Report* (PSUR) couvrant la période allant du 31 mai 2024 au 30 Novembre 2024 et une publication issue de la revue de littérature.

h Données de la littérature

L'identification des données de littérature a été réalisée *via* PubMed, Science Direct, Google Scholar, Reactions Weekly et interrogation de la base de données Micromedex et sur les données communiquées par le laboratoire.

L'interrogation de ces bases de données a été faite tout au long de la période de suivi, en fonction des cas rapportés et le 08/04/2025.

i Vigilize

L'interrogation de la base de l'OMS, Vigilize a été effectuée au cours du suivi en fonction des cas rapportés et le 18/04/2025.

RESULTATS

j Chiffres de vente - données d'exposition Cf. Annexes VII

k Données en France

i Présentation générale des cas notifiés sur la période allant de la mise à disposition (23/08/2023) au 28/02/2025 inclus

Tableau global des cas recueillis

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	36	128*	164
Nombre de cas exclus de l'analyse	0	0	0
Nombre de doublons	0	0	0
Nombre de cas analysés	36	128	164
~ cas médicalement confirmé	27	126	153
~ cas non médicalement confirmé	9	2	11
• Nombre de cas graves	14	12	26
• Nombre de cas de décès	2**	1	3**
• Nombre d'EI	87	272*	359
• Nombre d'EI graves	29	28	57
• Nombre d'EI inattendus graves	15	13	28
Patients			
~ Age moyen ± écart type	28.5 [1j – 74 ans] +/- 13.5 ans	35.2 [0.21 -90 ans]+/- 12.2 ans	32.9 [1j – 90 ans] +/- 13 ans (NR 53 cas)
Patientes enceintes	32 ¥ [20 – 42 ans]	81 *** [16-40 ans] NR= 28 cas	113 patientes exposées*** [16 – 42 ans] NR 28 cas
~ Sexe	Masculin Féminin Inconnu	3 33 0	20 93 15
			23 126 15

* sous forme de line listing avec plusieurs lignes par cas (261 lignes rétriées) / EI 272 annoncés et retriés (555 lignes), en anglais.

** Deux cas ont une gravité « décès » mais on retrouve également un cas de mort fœtale in utero, cas maternel dont la gravité est « hospitalisation », pris en compte ensuite dans les décès.

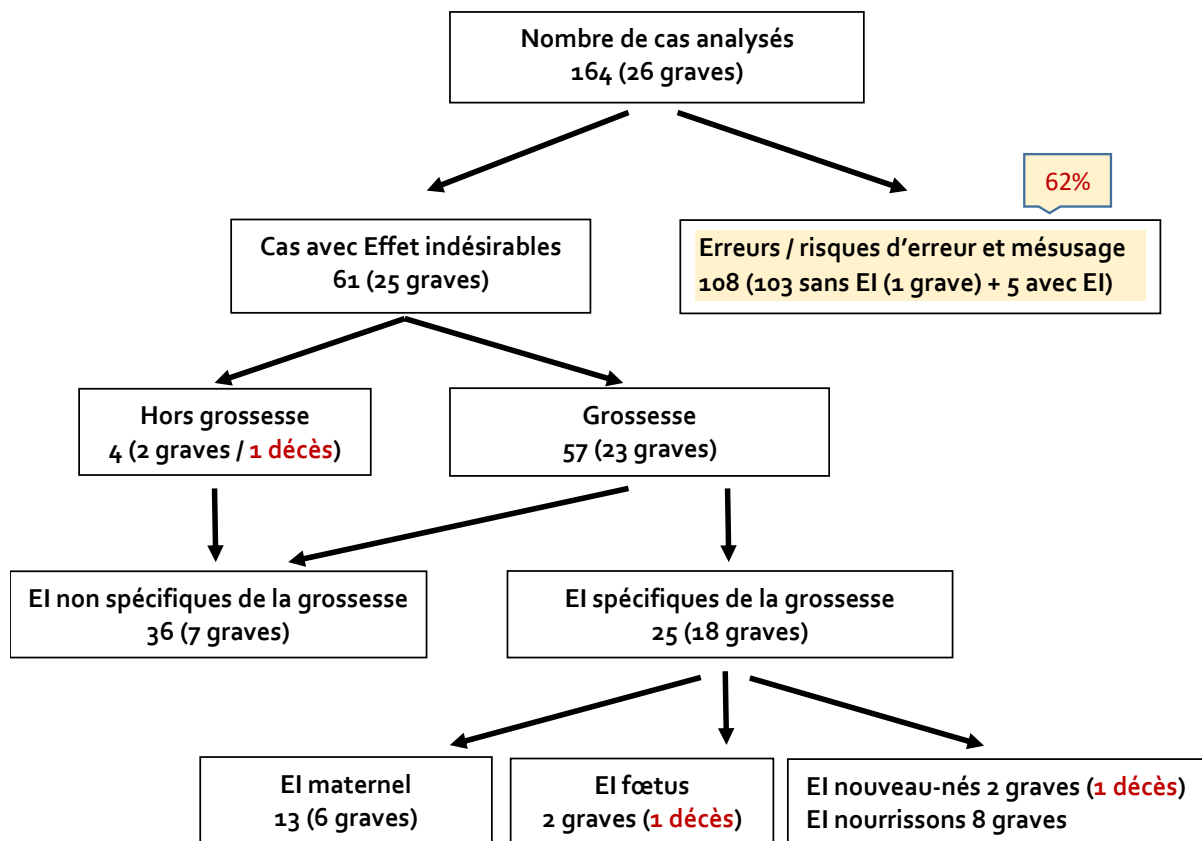
*** Seuls 24 cas rapportent un Effet indésirable ; ¥ deux cas concernent la même patiente

NB : Les cas CRPV « professionnels de santé » ont été considérés par défaut « médicalement confirmés » sauf mention contraire ; les cas « non professionnels de santé » non médicalement confirmés sauf mention contraire.

Pour les cas ayant différents niveaux de gravité, la gravité la plus haute a été considérée.

Les EI spontanément rapportés ont été considérés comme inattendus dès lors qu'ils ne figuraient pas dans la rubrique 4.8 du RCP (Annexe VII) hormis les inefficacités et les erreurs.

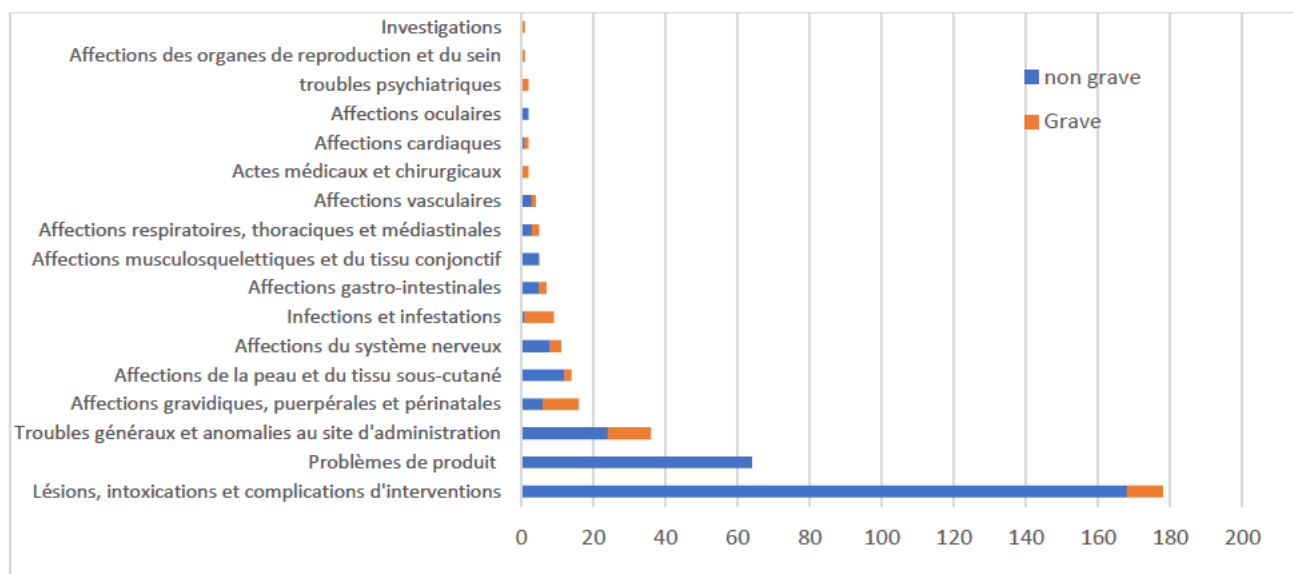
Répartition des cas par type



ii Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire et CRPV), période allant de la mise à disposition au 28/02/2025 inclus

✓ Répartition des effets rapportés par système-organe

Les cas rapportés soulèvent de nombreuses problématiques d'utilisation du vaccin (*problèmes souvent intriqués tels que bris de seringue, fuite du dispositif, problème de préparation du dispositif, avec dose incorrecte administrée, également des erreurs d'administration à des patients non concernés par la vaccination dont des nourrissons (cf. situations particulières)* qui sont au premier plan des signalements au cours de cette période ; les cas mentionnant des effets indésirables rapportent quant à eux essentiellement des troubles généraux et réactions locales attendus et des effets indésirables spécifiques de la grossesse, qu'on retrouve majoritaires dans les cas graves.



✓ Analyse détaillée

L'ensemble des cas a été analysé.

- Parmi ceux-ci, 103 cas (62%) ne décrivent que des situations d'erreurs, interceptées ou non, et des problèmes de produit (cf. Situations particulières...) sans effet indésirable associé

Cinq cas décrivant un effet indésirable mentionnent également une erreur ou un problème d'utilisation du vaccin et sont pris en compte dans l'analyse (cf. Situations particulières).

- Soixante-et-un cas rapportent des effets indésirables

Quatre concernent des vaccinations hors grossesse :

Il s'agit de 4 cas médicalement confirmés, dont deux graves. Ces cas concernent 3 patients âgés (septuagénaire, nonagénaire et non précisé) et une patiente trentenaire polyopathologique. Deux cas sont relatifs à des réactions au site de la vaccination qui sont des effets attendus, un cas fait part d'une vision kaléidoscopique, très transitoire et sans autre élément clinique notamment quant aux chiffres tensionnels chez une patiente âgée dont on ignore les antécédents. Enfin, un cas de décès a été rapporté, dans un tableau d'infarctus du myocarde survenu à J2 de la vaccination chez un patient âgé (sans précision), et dont les antécédents sont également non rapportés.

Sexe	Âge	Gravité	Médicaments	PT	Evolution	Délai	Type d'affection
F	[70-75]	Non grave	ABRYSVO	Vision kaléidoscopique	Résolu	6h	Ophthalmologique
F	[35-40]	Médicalement significatif	SHINGRIX ABRYSVO	Érythème puis œdème au site d'une vaccination	Résolu	2 h et 1 jour	Réactogénicité locale
F	[90-95]	Non grave	ABRYSVO	Érythème puis œdème au site d'une vaccination	Résolu	nr	Réactogénicité locale
M	NR	Décès	ABRYSVO	Infarctus du myocarde	Décès	2 jours	Cardiologique

Les 57 autres cas concernent 56 femmes enceintes* exposées et rapportent des effets non spécifiques à la grossesse pour 32, spécifiques à la grossesse pour 25 dont 2 concernent des nouveau-nés et 8 des nourrissons ; les effets plus spécifiques à la grossesse concentrent les cas graves (78%).

Cas concernant des femmes enceintes	
Nombre de cas	57
Nombre de cas graves	23
Décès	2**

Mise en jeu du pronostic vital	5
Hospitalisation	11**
Autre	5
Age maternel, médiane [] +/- écart-type	30 [20 à 42] +/- 5,2 ans (NR 14 cas)
Age gestationnel médian en SA lors de la vaccination []	35 [30 à 37] (NR 37)
Intervalle entre la vaccination et l'effet rapporté en jours []	1 [0 à 36]
Déclarants	
Pharmacien	17
Médecin	16
Autre professionnel de santé	13
Patients	11
Evolution	
Rétabli	23
En cours de rétablissement	7
Inconnue	25
Décès	2**

* Mère vaccinée qui a présenté un effet indésirable et dont l'enfant a également fait l'objet d'un cas

** Cas maternel de mort fœtale in utero de gravité « hospitalisation » avec évolution codée en séquelles pris en compte dans les décès

Effets indésirables rapportés chez les patientes vaccinées en cours de grossesse

Effets rapportés	Gravité		Total général	% / cas grossesse	% / cas grossesse graves
	Non	Oui			
Non spécifiques	27	5	32	56,14%	21,74%
Affections cutanées	2	2	4		
Exanthème des plis		1	1		
Exanthème urticarien	1		1		
Urticaire	1	1	2		
Affections digestives	1		1	1,75%	
Vomissement	1		1		
Affections musculosquelettiques	1		1	1,75%	
Douleurs musculosquelettiques et érythème des jambes	1		1		
Affections neurologiques	1	2	3	5,26%	8,70%
Malaise vagal		1	1		
Migraine avec épistaxis	1		1		
Paralysie faciale <i>a frigore</i>		1	1		
Affections ophtalmologiques	1		1	1,75%	
Douleur oculaire	1		1		
Infection		1	1	1,75%	4,35%
Infection VRS chez la mère		1	1		
Réactogénicité	21		21	36,84%	
Réaction au site de vaccination	12		12		
Réactogénicité systémique	9		9		
Spécifiques	7	18	25	43,86%	78,26%
Complications maternelles de la grossesse	1		1	1,75%	
Elévation de la pression artérielle SAI	1		1		
Affections gravidiques		1	1	1,75%	4,35%
Mort fœtale <i>in utero</i>		1	1		
Complication du travail	6	4	10	17,54%	17,39%

Accouchement prématuré (dont un précédé d'une EP à H10 du vaccin)	2	2	4		
Contractions	4	2	6		
Complications du postpartum		1	1	1,75%	4,35%
Hémorragie du post-partum (délai?) et mésusage		1	1		
Complications fœtales		1	1	1,75%	4,35%
hypokinésie fœtale à J12		1	1		
Complications hémorragiques de la grossesse		1	1	1,75%	4,35%
Hémorragie pendant la grossesse		1	1		
Nourrisson		8	8	14,04%	34,78%
Inefficacité		8	8		
Nouveau-né		2	2	3,51%	8,70%
Décès		1	1		
Infarctus ischémo-hémorragique		1	1		
Total général	34	23	57	100,00%	100,00%

Analyse de l'ensemble des cas graves

Sur la période, 26 cas graves sont retrouvés : 2 cas de décès et un cas de mort fœtale *in utero* ont été rapportés ainsi que 5 cas de mise en jeu du pronostic vital. On relève par ailleurs 11 hospitalisations et 7 cas médicalement significatifs (dont un cas d'erreur sans effet indésirable).

Parmi ces cas graves, 4 ont fait l'objet de cas marquants.

- **Cas marquants sur la période :**

Quatre cas marquant impliquant ABRYSV0 ont été reçus sur la période.

Une erreur médicamenteuse marquante en lien avec l'administration d'une autre substance au lieu de ABRYSV0 a également été transmise en *sus* du bilan ABRYSV0.

Il s'agit, pour 3 d'entre eux, d'effets spécifiques de la grossesse avec :

- Une embolie pulmonaire à H10 d'une vaccination conjointe par ABRYSV0 et FLUARIX TETRA réalisée à ■■ SA + ■ J chez une femme vingtenaire suivie 48 h plus tard d'un accouchement prématuré,
- Une mort fœtale *in utero* à ■■ SA chez une patiente vingtenaire vaccinée 7 jours auparavant par ABRYSV0 et sans problème particulier identifié jusqu'alors,
- Un infarctus cérébral ischémo-hémorragique mis en évidence chez un nouveau-né de ■ jours né à ■■ SA+■ j dont la mère, quarantenaire, avait été vaccinée à 30SA et présenté elle-même une paralysie faciale *a frigore* 7 jours plus tard (*Paralysie faciale qui a fait l'objet d'un cas médicalement significatif pris en compte dans le suivi*)

Dans les 2 autres cas, il s'agit d'erreurs :

- Erreur de prescription et administration à un nourrisson de ■ mois d'ABRYSV0 (sans effet indésirable rapporté).
- Erreur de commande et administration à une trentenaire à ■■ SA de VABYSMO (Faricimab) au lieu d'ABRYSV0 sans effet systémique ou local rapporté par la patiente au moment de la notification.

- Décès :

Le premier cas rapporte un décès survenu dans un tableau **d'infarctus du myocarde** à J2 de la vaccination par ABRYVO chez un patient âgé -*âge non spécifié*- dont les antécédents et traitements sont également non rapportés.

Le second cas, non confirmé médicalement, concerne un nouveau-né de sexe féminin exposé *in utero* né vivant à ■ SA+■ jours d'une mère d'âge non précisé, -*groupe rhésus non précisé, vaccinée à ■ SA+■ j avec une bonne tolérance maternelle*-, et décédée à J2 de cause inconnue. L'autopsie réalisée ne retrouve pas d'anomalie *a priori*, on relève la présence d'un hématome placentaire, d'un test de kleinhauer positif et d'une notion d'infléchissement de la courbe de croissance, notée dans la période où est intervenue la vaccination sans qu'on puisse, sur les données disponibles, préciser si elle est antérieure ou non à celle-ci ; des tests génétiques sont en cours.

Un troisième cas rapporte une mort fœtale *in utero* à ■ SA chez une patiente dans la vingtaine, aux antécédents de colopathie fonctionnelle et endométriose, vaccinée 7 jours auparavant par ABRYVO et dont la grossesse se déroulait sans problème particulier identifié jusqu'alors (cas marquant).

- Mise en jeu du pronostic vital

Cinq cas rapportent une mise en jeu du pronostic vital.

Un cas décrit la survenue chez un nouveau-né sans problème particulier identifié au cours de la vie intra-utérine, né à terme (■ SA+■ j), *par voie basse non instrumentale, présentation céphalique, sous anesthésie péridurale, - d'une mère quarantenaire dont les antécédents ne sont pas connus -*, qui, à J+1 présente des clonies de l'hémicorps droit d'intensité croissante conduisant à mettre en évidence à l'imagerie par résonance magnétique des remaniements en faveur d'un infarctus ischémohémorragique de la corona radiata gauche et une discrète atteinte d'allure ischémique du genou du corps calleux. Ce cas a fait l'objet d'un cas marquant (décrit ci-dessus).

Les 4 autres cas rapportent des échecs de vaccination chez des nouveau-nés/nourrissons âgés de 3 semaines à 4,5 mois (âge non connu pour l'un d'eux), hospitalisés en réanimation ; un cas précise la positivité de tests de dépistage spécifiques.

- Hospitalisation

Onze cas (*hors décès ou mise en jeu du pronostic vital*), ont nécessité une hospitalisation. Il s'agit essentiellement de complications spécifiques à la grossesse et de 4 cas d'inefficacité vaccinale chez des nourrissons ayant nécessité une courte hospitalisation.

Motif d'hospitalisation	Nombre
Non spécifiques	1
Affections cutanées	1
Exanthème des plis	1
Spécifiques	10
Complication du travail	4
Accouchement prématuré	2
Contractions	2
Complications fœtales	1
hypokinésie fœtale à J12	1

Complications hémorragiques de la grossesse	1
Hémorragie pendant la grossesse	1
Nourrisson	4
Inefficacité	4
Total général	11

- **Médicalement significatifs**

Outre un cas d'erreur déjà vu parmi les cas marquants, 6 cas rapportent une situation médicalement significative

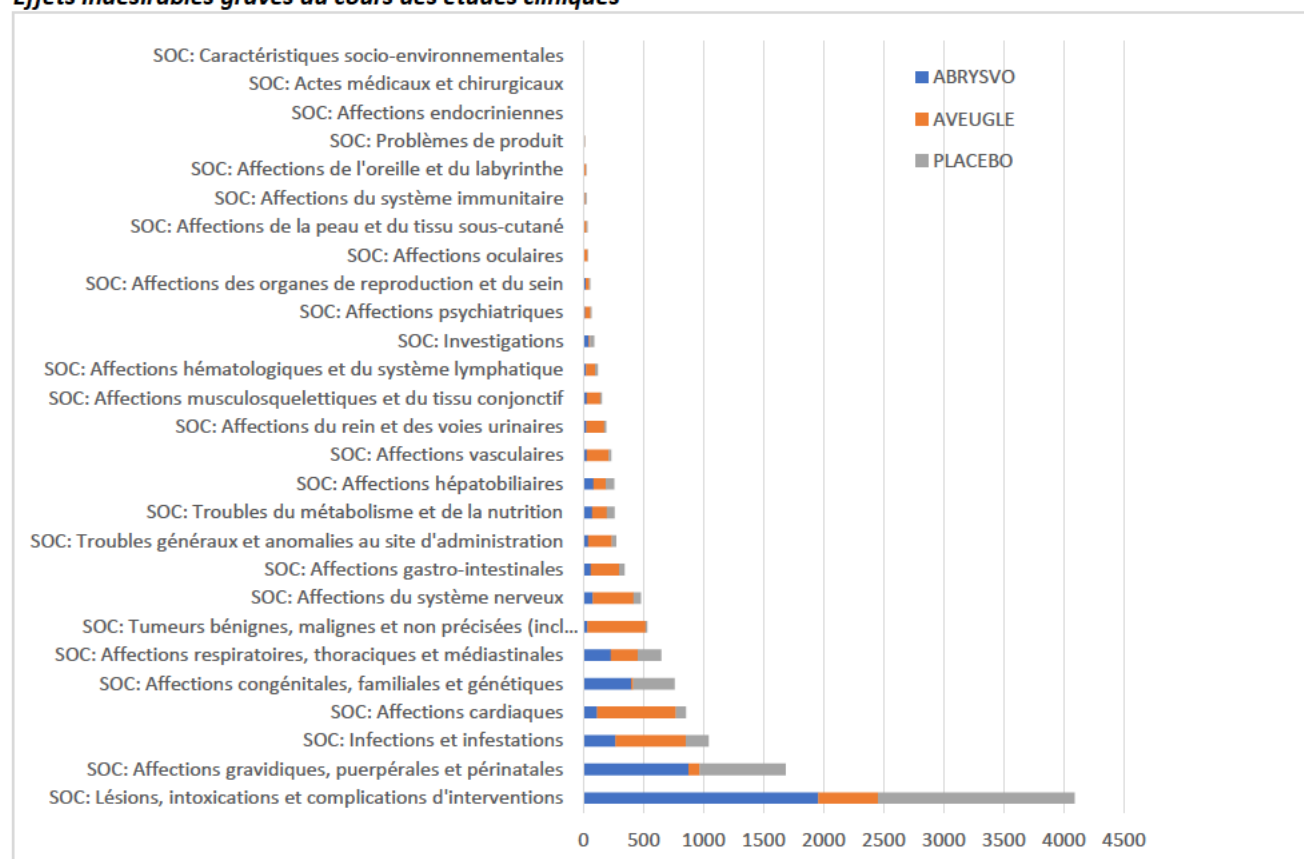
Médicalement significatifs	Nombre
Non spécifiques	5
Réactogénicité locale (vaccination hors grossesse)	1
Affections cutanées	1
Urticaire	1
Affections neurologiques	2
Malaise vagal	1
Paralysie faciale <i>a frigore</i>	1
Infection	1
Infection VRS chez la mère	1
Spécifiques	1
Complications du postpartum	1
Hémorragie du post-partum (délai?) <i>et mésusage</i>	1
Total général	6

I Données au niveau mondial

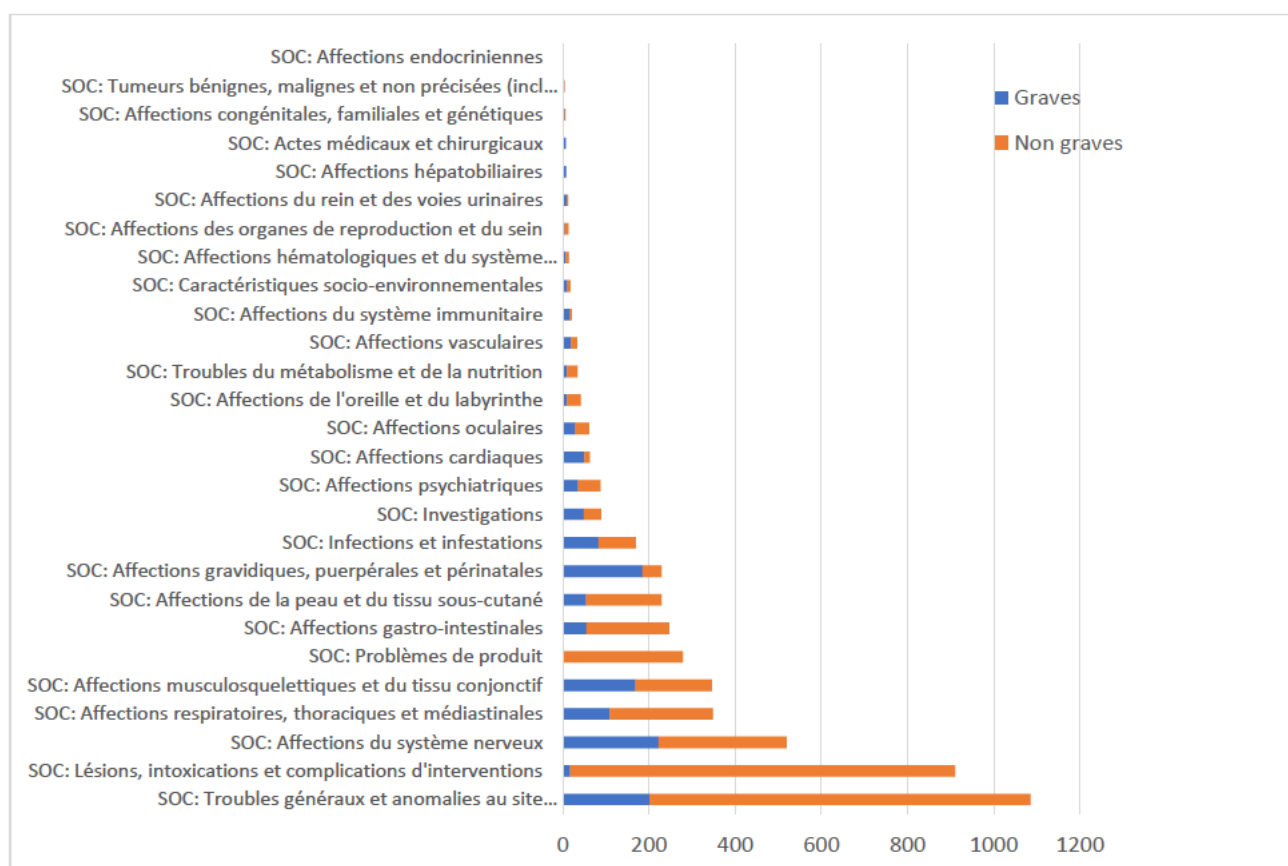
1. Données générales du PSUR 3 (31 mai 2024 au 30 Novembre 2024)

Exposition cf annexes VII

Effets indésirables graves au cours des études cliniques



Effets indésirables rapportés en post-AMM depuis la commercialisation



Depuis la commercialisation, différents signaux ont été analysés au niveau européen à partir de cas des essais cliniques, des cas rapportés en post-AMM ou de signaux potentiels soulevés dans la littérature [Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, Sholle E, Osborne LM, Lipkind HS. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. JAMA Netw Open. 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268. PMID: 38976271; PMCID: PMC11231799]

➤ Risques identifiés et ajoutés au RCP en 4.8

Eruptions cutanées et urticaires, anaphylaxie, lymphadénopathies

➤ Signaux en cours d'investigations à l'issue de la période couverte par le PSUR :

Fièvre, Prurit et hématome au site de la vaccination à la demande de l'EMA,

➤ Signaux non retenus à ce jour et qui continuent d'être surveillés:

Accident vasculaire cérébral, accident vasculaire transitoire, Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique, Rupture prématurée des membranes et troubles hypertensifs pendant la grossesse, sous surveillance : mesures de pharmacovigilance systématiques et renforcées, y compris études PASS notamment l'étude C3671027, A Rapid Surveillance and Cohort Post-Marketing Safety Study to Evaluate the Safety of Respiratory Syncytial Virus Vaccine (ABRYSVO™) Exposure During Pregnancy in the United States qui inclut les patientes enceintes vaccinées pendant la campagne 2023-2024 et 2024-2025 (accouchements jusqu'à août 2025).

Essais cliniques au cours de la période couverte par le PSUR :

Sur la période couverte par le PSUR, 2 essais cliniques se sont achevés qui ne relevaient pas d'éléments cliniquement importants en matière d'efficacité et/ou de sécurité (C3671016 et C3671023) et quatre essais cliniques étaient en cours (C3671013, C3671032, C3671053 et C4841001).

Clos

- C3671016 étude de phase 1, menée aux États-Unis, ouverte, avec détermination de la dose en fonction de l'âge, visant à évaluer la sécurité, la tolérabilité, et l'immunogénicité du vaccin à sous-unité F de préfusion du virus respiratoire syncytial (RSVpreF) chez des enfants âgés de 2 à 18 ans, menée aux États-Unis. Les doses de 120-µg et 60-µg ont été bien tolérées chez les participants séropositifs pour le VRS âgés de 2 à moins de 18 ans.
- C3671023 étude de phase 3 visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin chez des adultes présentant un risque élevé de maladie grave à VRS. Etude avec 2 bras conduites aux États-Unis.

Pour la sous-étude A : Dans cette sous-étude, chez les adultes âgés de 18 à 59 ans souffrant de maladies chroniques à haut risque, représentatifs des proportions de la population générale, une dose unique de RSVpreF a provoqué de fortes réponses neutralisantes contre le VRS A et le VRS B un mois après la vaccination, réponses qui étaient non inférieures à celles observées chez des adultes vaccinés de ≥60 ans. La réponse immune chez les patients de 18-49 ans était similaire à celle des 59-59 ans et la tolérance chez les adultes à haut risque âgés de 18 à 59 ans acceptable et conforme aux études antérieures.

Pour la sous-étude B : Une dose unique de RSVpreF 120 µg a été suffisante pour déclencher des réponses neutralisantes robustes contre le VRS A et le VRS B chez des participants âgés de ≥18 ans et présentant un état d'immunodépression représentatif de l'immunodépression couramment observée pour cette population. Des réponses immunitaires robustes ont été observées chez les participants âgés de 18 à <60 ans et de ≥60 ans, ainsi que dans tous les groupes immunodéprimés et n'ont pas été augmentées par une seconde dose.

En cours

- C3671013 : Étude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité, l'immunogénicité et la sécurité du vaccin chez les adultes (menée en Argentine, Canada, Finlande, Japon, Pays-Bas, Sud de l'Europe : Afrique du Sud, Argentine, Canada, États-Unis, Finlande, Japon et Pays-Bas et aux États-Unis). Elle se compose d'une étude pivot d'efficacité achevée et de trois sous-études de revaccination en cours.
- C3671032 Essai de phase 3, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo, visant à évaluer la sécurité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin chez des femmes enceintes vivant avec le VIH et leurs nourrissons (Afrique du Sud)
- C3671053 Étude de phase 3 visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin chez les personnes âgées (60 - 69, 70 - 79, et ≥80 ans) en Corée.
- C4841001 Essai de phase 3, randomisé et ouvert, visant à évaluer l'innocuité, la tolérabilité et l'immunogénicité du vaccin formulé dans des flacons multidoses chez des femmes adultes en bonne santé.

2 Données générales de VigiLyze

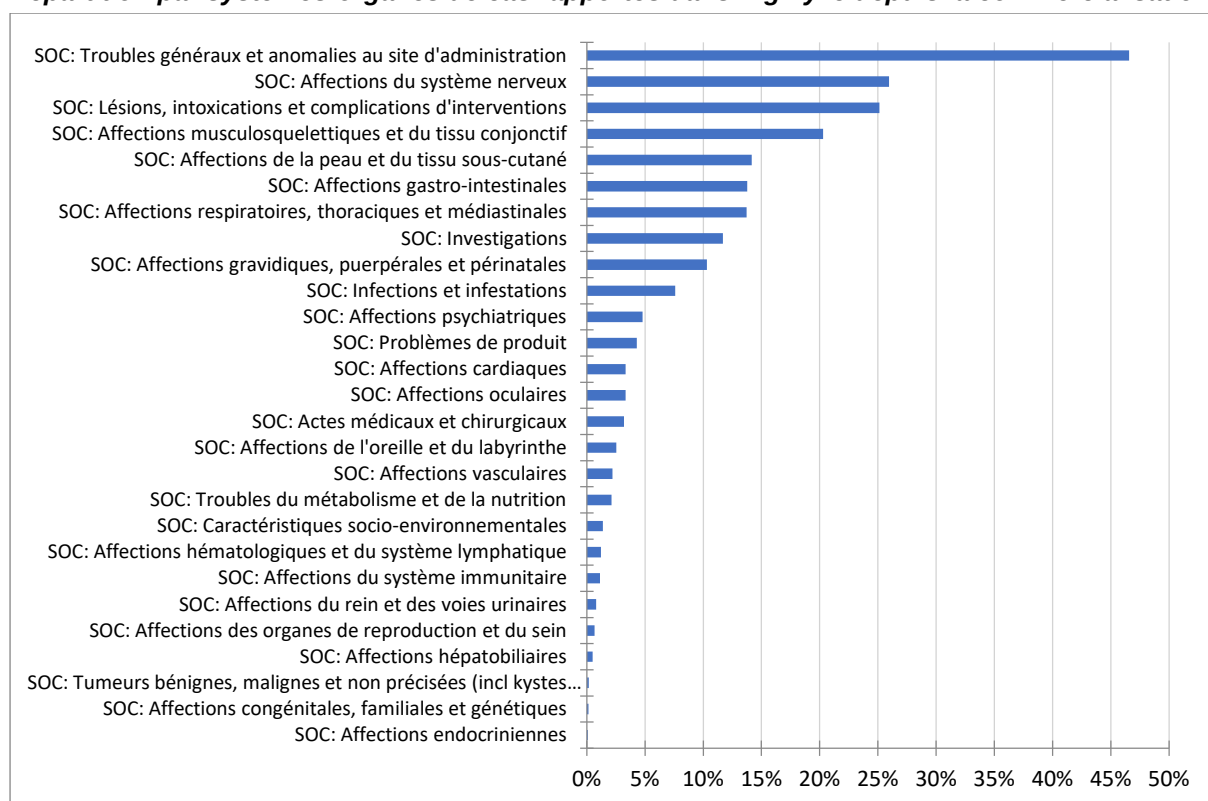
L'interrogation de VigiLyze au 15 avril 2025, retrouve 3031 cas (799 graves, 26%) incriminant ABRYSVO.

Ces cas proviennent majoritairement des USA (61%), et concernent plus particulièrement des sujets de plus de 75 ans (34 %), majoritairement des femmes (61.2%).

Parmi ces cas, 35 sont d'issue fatale.

Il s'agit essentiellement de troubles généraux et réactions au site de vaccination, d'effets indésirables neurologiques dominés par les céphalées et problématiques d'utilisation du vaccin.

Répartition par systèmes-organes de cas rapportés dans Vigilyze depuis la commercialisation



Nous avons investigué spécifiquement Vigilyze dans le cadre de l'analyse des cas inattendus au regard du RCP et de des effets indésirables d'intérêt.

➤ Troubles ischémiques d'origine coronarienne (HLT), Infarctus (PT) :

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{singlesusp}	N _{dehall}	N _{rechall}	N _{serious}	N _{fatal}
Gêne thoracique	24	18	-0,3	0,4	22	0	0	10	0
Douleur thoracique	39	47	-0,8	-0,3	36	0	0	20	2
Infarctus du myocarde	6	13	-2,5	-1,1	6	0	0	3	1
Infarctus du myocarde aigu	2	2	-2,7	-0,1	2	0	0	2	0

➤ Troubles thrombo-emboliques artériels et veineux, embolies pulmonaires :

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{singlesusp}	N _{dehall}	N _{rechall}	N _{serious}	N _{fatal}
Embolie pulmonaire	7	9	-1,7	-0,4	5	0	0	6	0
Thrombose veineuse profonde	5	7	-1,9	-0,4	4	0	0	2	0

Thrombose du cordon ombilical	1	0	-2,2	1,6	1	0	0	1	0
Malperfusion vasculaire du fœtus	1	0	-2,2	1,6	1	0	0	1	0
Thrombose de la veine sous-clavière	1	0	-2,5	1,3	0	0	0	0	0
Thrombose de la veine jugulaire	1	0	-2,6	1,2	0	0	0	0	0
Thrombose ventriculaire cardiaque	1	0	-2,9	0,9	1	0	0	1	0
Thrombose de veine superficielle	1	1	-3,4	0,4	1	0	0	0	0
Thrombose pulmonaire	1	1	-3,6	0,2	0	0	0	0	0
Thrombophlébite	1	1	-3,7	0,1	0	0	0	0	0

➤ **Paralysie faciale à Frigore**

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{single-susp}	N _{dechallenge}	N _{rechallenge}	N _{serious}	N _{fatal}
Paralysie faciale	11	3	0,9	1,8	10	0	0	10	0

➤ **Complications maternelles du travail et de l'accouchement (HLGT)**

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{single-susp}	N _{dechallenge}	N _{rechallenge}	N _{serious}	N _{fatal}
Accouchement prématuré	77	1	5,6	5,9	72	0	0	51	1
Travail prématuré	47	0	5,3	5,8	44	0	0	38	0
Rupture prématurée des membranes	13	0	3,5	4,4	12	0	0	8	0
Induction du travail	4	0	1,3	3,1	4	0	0	3	0
Faux travail	3	0	0,7	2,8	3	0	0	3	0
Contractions utérines pendant la grossesse	12	0	3,4	4,4	11	0	0	7	0
Contractions utérines anormales	3	0	0,7	2,7	3	0	0	1	0
Hypertonie utérine	2	0	-0,4	2,2	2	0	0	1	0
Travail accéléré	1	0	-2,2	1,6	1	0	0	1	0
Travail menacé	1	0	-2,3	1,5	1	0	0	0	0
Nouveau-né prématuré	128	1	5,7	6,0	60	0	0	21	2
Hémorragie pendant la grossesse	5	0	1,5	3,0	5	0	0	3	0
Hémorragie du postpartum	4	0	1,2	2,9	3	0	0	3	0

➤ **Mort fœtale (PT), Mortinatalité (PT)**

Reaction (PT)	N _{ob-served}	N _{ex-pected}	IC ₀₂₅	IC	N _{single-susp}	N _{dechallenge}	N _{rechallenge}	N _{serious}	N _{fatal}
Mort fœtale	22	0	3,9	4,6	21	0	0	19	6
Mortinatalité	12	0	3,0	4,0	12	0	0	8	1
Hypokinésie fœtale	13	0	3,7	4,6	13	0	0	9	1
Syndrome de souffrance fœtale	2	0	-0,7	1,9	2	0	0	2	0

H1N1 mort fœtale IC025 = 4.5

➤ **Troubles hypertensifs**

Reaction (PT)	N _{ob-served}	N _{ex-pected}	IC ₀₂₅	IC	N _{single-susp}	N _{dechallenge}	N _{rechallenge}	N _{serious}	N _{fatal}
Pré-éclampsie	9	0	2,6	3,6	9	0	0	9	0
Hypertension gravidique	5	0	1,7	3,2	5	0	0	3	0
Éclampsie	3	0	0,7	2,7	3	0	0	3	0
Syndrome HELLP	2	0	-0,4	2,2	2	0	0	2	0

HTA DTPC : IC025 =1.8

m Données de la littérature

Une étude de cohorte rétrospective a été conduite sur les dossiers médicaux électroniques de 2 hôpitaux new yorkais entre septembre 2023 et janvier 2024. Cette étude portait sur 2973 femmes enceintes parmi lesquelles 34,5 % avaient reçu le vaccin -principalement au cours de la 34^e semaine de grossesse. - Il n'a pas été retrouvé de sur-risque de naissance prématurée dans le groupe vacciné ni de différence significative dans le déroulé de la grossesse ou dans les issues néonatales en fonction du statut vaccinal. Il a été cependant évoqué un risque accru de troubles hypertensifs en cours de grossesse justifiant une surveillance accrue de ces événements [Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, Sholle E, Osborne LM, Lipkind HS. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268. PMID: 38976271; PMCID: PMC11231799]

Par ailleurs, aux États-Unis, une récente étude de pharmacovigilance du vaccin chez les femmes enceintes a été menée sur la base de pharmacovigilance de la FDA et s'est intéressée aux cas rapportés au cours de la campagne de vaccination 2023-2024 [Alami A, Pérez-Lloret S, Mattison DR. Safety surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) vaccine among pregnant individuals: a real-world pharmacovigilance study using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *BMJ Open.* 2025 Apr 5;15(4):e087850. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087850. PMID: 40187782; PMCID: PMC11973799.]. Les résultats de cette étude retrouvent un profil général des événements indésirables signalés correspondant fidèlement au profil de sécurité observé dans les études préalables à l'autorisation de mise sur le marché, en particulier en ce qui concerne les effets indésirables non spécifiques à la grossesse, avec majoritairement des céphalées et des réactions douloureuses et érythémateuses au site de la vaccination. Concernant les effets spécifiques de la grossesse, l'analyse a mis en évidence un signal de notification disproportionnée pour les naissances prématurées, apparaissant à un terme avancé de la grossesse (cohérent avec les recommandations de vaccination entre 32 et 37 semaines en vigueur aux USA) et sans cas fatal ou mise en jeu du pronostic vital. Leur survenue était rapide après l'administration avec un délai médian de 3 jours, divergeant en cela des données des essais cliniques au cours desquels les cas rapportés survenaient plutôt au-delà de 30 jours post-vaccination [Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115–22]. Les troubles hypertensifs, y compris la pré-éclampsie, ne sont pas apparus comme un signal de sécurité dans cette étude.

n PGR

Le PGR en date de février 2025 retient :

Risques importants et informations manquantes	
Risques importants identifiés	Syndrome de Guillain-Barré
Risques potentiels importants	Aucun
Informations manquantes	Co-administration avec d'autres vaccins
	Utilisation chez des patients de 60 ans et plus immunodéprimés, insuffisants rénaux ou hépatiques
	Utilisation chez des patientes enceintes immunodéprimés avec des grossesses à haut risque

Comme les femmes enceintes immunodéprimées et les femmes ayant une grossesse à haut risque, les patients immunodéprimés ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique de 60 ans et plus n'ont pas été inclus dans les études cliniques et afin de répondre au problème de sécurité que pose le syndrome de Guillain-Barré, 3 études PASS ont été mises en place :

==> C3671031 : étude de sécurité post-autorisation sur les syndromes de Guillain Barré (SGB) consécutifs à l'administration d'ABRYSVO chez les personnes âgées aux Etats-Unis: étude de cohorte rétrospective non interventionnelle chez les bénéficiaires de Medicare américains.
Soumission prévue du rapport final à l'EMA : 31 mai 2030

==> C3671026 : étude de sécurité post-autorisation (PASS) d'ABRYSVO chez les femmes enceintes et leur enfants dans un contexte réel en Europe et au Royaume-Uni.

1) Évaluer la sécurité d'ABRYSVO chez toutes les femmes enceintes vaccinées par ABRYSVO et leurs enfants par rapport à un groupe apparié de femmes enceintes non vaccinées et leurs enfants.

2) Evaluer la sécurité d'ABRYSVO chez les femmes enceintes immunodéprimées et les grossesses à haut risque, ainsi que leurs enfants, versus un groupe apparié de femmes enceintes non vaccinées et leurs enfants.

Il s'agit d'une étude de cohorte utilisant des sources de données électroniques sur les soins de santé parmi les membres de la *Vaccine Monitoring Collaboration for Europe* (VAC4EU).

Soumission prévue du rapport final de l'étude à l'EMA : 28 septembre 2029

==> C3671038 : étude de sécurité post-autorisation d'ABRYSVO chez les personnes âgées de 60 ans et plus immunodéprimées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique dans un contexte réel en Europe et au Royaume-Uni afin d'estimer l'incidence et le ratio des événements de sécurité d'intérêt chez les personnes immunodéprimées, ou insuffisants rénaux ou hépatiques âgés de 60 ans et plus recevant l'ABRYSVO par rapport à un groupe de comparaison apparié de personnes ne recevant pas d'ABRYSVO.

Il s'agit d'une étude de cohorte utilisant des sources de données électroniques sur les soins de santé parmi les membres de la *Vaccine Monitoring Collaboration for Europe* (VAC4EU).

Soumission prévue du rapport final de l'étude à l'EMA : 28 septembre 2029

o Situations particulières :

Au cours de la période de suivi, nous n'avons pas reçu de cas concernant l'allaitement.

Parmi les cas rapportés, 108 mentionnent une erreur médicamenteuse, interceptée ou non, ou un problème lié au produit :

- Dans 103 cas, tous rapportée par des professionnels de santé, pharmaciens pour la majorité (85 soit 82% ; autres professionnels de santé 10 cas ; médecins 8 cas), il n'y a pas d'effet indésirable associé.
- 5 cas décrivant un effet indésirable mentionnent également une erreur d'administration (erreurs liée au terme de vaccination, au site d'administration, à une co-administration avec le REPEVAX, à un problème de reconstitution ou d'administration du produit).

	Gravité		Total général
Type	N	O	
ERREURS	37	1	38
Erreurs d'administration	20	1	21
2 dose à J15	1		1
Association non autorisée dtpca vaccine	4		4
Nourrisson	2	1	3
Pb âge	5		5
Pb terme	7		7
Erreur site d'administration	1		1
Erreur de vaccin administré	2		2
2° REPEVAX au lieu d'ABRYSVO	1		1
Vaccins de réserve	1		1
Erreurs de prescription interceptées	15		15
Après l'accouchement	1		1
Pb âge	6		6
Pb terme	4		4
Vaccin destiné au père	3		3
Seconde dose volontaire	1		1
Problèmes de produit	70		70
Erreur de préparation	5		5
Exposition au produit	24		24
Particules dans la solution	1		1
Fuite / bris	11		11
Problème lié au produit et à l'information produit	6		6
Problème lié à la seringue	5		5
Problème d'utilisation entraînant un sous dosage	18		18
Total général	107	1	108

Erreurs médicamenteuses :

Vingt-trois cas rapportent une erreur réalisée, 15 autres une erreur interceptée soit un total de 38 cas d'erreurs médicamenteuses.

Outre le cas marquant vu plus avant de délivrance par un pharmacien puis administration par un médecin généraliste d'ABRYSVO à un nourrisson de 12 mois, deux autres cas rapportent l'administration du vaccin à des nourrissons de 12 et 18 mois (pédiatre et médecin de spécialité non précisée): dans ces deux cas l'évolution est inconnue.

Parmi les autres cas d'erreurs médicamenteuses, on note :

- Une co-administration avérée avec le vaccin DTPA dans 4 cas,
- Une administration avérée à des termes de grossesse trop précoces ou trop tardifs dans 7 cas, que l'on peut rapprocher des 4 cas interceptés déclarés.

- Une administration volontaire de deux doses d'ABRYSV0 ; on note une erreur interceptée de même nature.
- Douze cas (certains avérés d'autres interceptés) soulèvent la problématique de l'âge des vaccinés
 - Dans 3 cas, il s'agit de patientes enceintes mineures qui ont néanmoins été vaccinées.
 - Huit cas concernent des prescriptions, qui pour 5 n'ont pas été délivrées, chez patients non concernées par la recommandation HAS et pour lesquels les données n'existaient pas alors dans l'AMM européenne : sujets fragiles (cancers, insuffisance rénale, mucoviscidose), prescription pour une patiente jeune non enceinte mais travaillant auprès de nourrissons,
 - Une prescription en suites de couches, interceptée
- Trois erreurs de prescriptions interceptées pour des conjoints de femmes enceintes.
- Une erreur de site d'administration
- Deux cas rapportent des erreurs de vaccins administrés : dans un cas il s'agit d'un second REPEVAX en lieu et place d'ABRYSV0 pour l'autre de l'administration d'un vaccin de réserve, sans impact pour le patient.

On notera par ailleurs en plus, identifiés en sus du bilan ABRYSV0 :

- Une administration de VABYSMO au lieu de ABRYSV0 : erreur avérée avec administration sur une confusion de dénomination ayant conduit à la commande et l'administration d'une autre substance chez une femme de ■■■ ans enceinte de ■■■ SA qui a reçu par voie Intramusculaire 6 mg de faricimab.

Le faricimab est un anticorps qui agit par inhibition par neutralisation de l'angiopoïétine-2 (Ang-2) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire A indiqué notamment dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge néovasculaire et est destiné à être injecté en intravitréen. Son RCP précise qu'il n'y pas de données sur l'utilisation du faricimab chez la femme enceinte et que les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant au moins 3 mois suivant la dernière injection intravitréenne. Bien que les études animales avec une exposition sérique supérieure à 500 fois l'exposition maximale chez l'homme n'aient pas généré de toxicité sur le développement ni de tératogénicité, et n'aient eu aucun effet sur le poids ou la structure du placenta, il est rappelé que, compte-tenu de son effet pharmacologique, faricimab devrait être considéré comme potentiellement tératogène et embryofœtotoxique.

La patiente va bien, n'a pas présenté de réaction locale au site d'injection à la date du ■■■■ mais un suivi à distance est prévu.

- Une erreur médicamenteuse avérée sans EI : prescription par erreur de BEYFORTUS 100 mg à la place de l'ABRYSV0 par une sage-femme à faire dans les 15 jours chez une maman de ■■■ ans. Le ■■■■, injection de BEYFORTUS par la sage-femme libérale. Pas d'effet indésirable dans les suites.

Problèmes de produit :

Soixante-dix cas mentionnent des problèmes quant à la reconstitution et l'administration d'ABRYSV0 notamment avec la crainte émise de sous dosage des patientes. Vingt-quatre cas mentionnent une exposition professionnelle au produit : celles-ci sont exclusivement pas voie cutanée et il n'y a pas eu d'effet indésirable rapporté.

DISCUSSION DES RESULTATS

Sur la période 164 cas ont été rapportés, dont 61 décrivent des effets indésirables, 4 chez des patients vaccinés hors grossesse, les 57 autres concernant des femmes enceintes ou leurs enfants.

Des effets indésirables de réactogénicité, attendus, sont retrouvés dans 42% des déclarations mentionnant un effet indésirable (26 cas), seuls effets indésirables décrits dans 23 cas dont 1 grave survenu chez une femme non enceinte. Les treize autres cas d'événements non spécifiques de la grossesse, dont 6 graves, rapportent des majoritairement des atteintes cutanées (30%) et des troubles neurologiques (23%).

Concernant les **effets indésirables cutanés**, les effets rapportés au cours du suivi, -2 cas graves, rapportant respectivement un exanthème maculo-papuleux des plis et une urticaire systémique, et deux cas non graves d'urticaire de l'abdomen et d'exanthème urticariforme-, ne soulèvent pas de signal. En effet, si le RCP européen initial ne faisait figurer que des « hypersensibilité(s) », des « éruptions cutanées et urticaires » ont été ajoutées à la rubrique « affections du système immunitaire » des effets indésirables du document de référence actuel.

Pour ce qui est des **effets neurologiques**, 3 cas, deux graves de malaise vagal et de paralysie faciale *a frigore* et 1 non grave de migraine accompagnée d'épistaxis sont rapportés sur la période. Les malaises vagues sont mentionnés dans le RCP dans les mises en garde sur les réactions liées à l'anxiété ; il n'y a pas de migraine à proprement parler ni de paralysie faciale *a frigore* signalées et seuls des céphalées et des syndromes de Guillain-Barré sont attendus.

Douze cas de **migraines** (3 graves) dont 1 cas de migraine ophtalmique et 1 cas de migraine avec aura sont rapportées dans la base Vigilyze, sans seuil de disproportion atteint, et le PSUR ne relève pas de signal pour cet effet. L'analyse de la littérature ne retrouve aucune publication s'intéressant au sujet spécifiquement même si les céphalées sont très largement relevées.

Les **paralysies faciales** sont retrouvées dans la base Vigilyze, mentionnées dans 11 cas avec un IC025+ à 0.9 ; cependant, 7 accompagnent un syndrome de Guillain Barré et parmi les 4 autres cas, dont 2 survenus chez des femmes enceintes, il semble difficile d'affirmer qu'elles soient toutes périphériques et isolées (*un mentionne une IRM anormale, l'autre normale ; un trouble cérébral est mentionné dans 1 troisième cas, le 4° s'accompagne d'une paralysie du regard*). Dans le PSUR, on retrouve 4 cas en post AMM dont on ignore s'ils s'intègrent dans des syndromes de Guillain Barré ou s'ils sont isolés. L'association entre vaccins et paralysie faciale périphérique est une question ancienne, largement débattue avec les vaccins contre la COVID19, et qui ne semble toujours pas tranchée [Bertin B, Grenet G, Pizzoglio-Billaudaz V, Lepelley M, Atzenhoffer M, Vial T. Vaccines and Bell's palsy: A narrative review. *Thérapie*. 2023 May-Jun;78(3):279-292. doi: 10.1016/j.therap.2022.07.009. Epub 2022 Aug 1. PMID: 36038397; PMCID: PMC9341208.]. Il semble difficile ici de conclure sur ce seul cas qu'on gardera en mémoire.

Pas de signal sur les effets neurologiques soulevé au cours de la période de suivi.

Un cas grave rapporte un **infarctus du myocarde** ayant entraîné le décès du patient chez un sujet âgé à J2 de la vaccination. On ignore ici les antécédents du patient permettant d'évaluer les facteurs de risque. De même, il n'y a pas à ce jour, dans la littérature, les données du laboratoire ou la base mondiale de pharmacovigilance, -où la recherche sur Angine de poitrine (PT), Angor instable (PT), Infarctus (PT), Infarctus du myocarde (PT) retrouve 6 cas d'infarctus du myocarde, dont le cas français, sans seuil de disproportion (IC025 = -2.5)-, de signal relevé sur les troubles cardiaques ischémiques ou les événements thrombo-emboliques malgré une utilisation dans une population âgée susceptible d'être plus exposée à ces risques. On peut évoquer ici le cas marquant d'accouchement prématuré précédé d'une embolie pulmonaire apparue à H10 d'une double vaccination par ABRYSV0 et vaccin grippal chez une patiente dans la vingtaine présentant des facteurs favorisant pour chacune de ces affections : on note en effet un surpoids (BMI ■■■, dont on ne sait s'il pré-existe à la grossesse), des antécédents d'hypertension ainsi que de migraine, de dépression et d'hydrosalpinx en ■■■ et elle semble avoir vu sa mobilité réduite du fait de contractions inefficaces préalables à la vaccination : le délai et les circonstances de survenue ne permettent pas de conclure au rôle de la vaccination ici ce d'autant qu'il n'existe pas de signal de sécurité, de données de littérature ou de disproportion retrouvée dans Vigilyze évoquant un risque thrombo-embolique de ce vaccin. Pas de signal.

Pour ce qui est des **troubles ophtalmologiques, des vomissements et des épistaxis** ici rapportés, aucun de ces effets n'est attendu dans le RCP. Cependant, les cas présents rapportent des effets isolés, non graves, pour lesquels on dispose de trop peu d'éléments pour conclure sur l'existence d'un lien avec la vaccination, ce d'autant qu'il n'y a pas de disproportion pour ces effets dans Vigilyze (*où les vomissements s'associent le plus souvent à d'autres signes de réactogénicité au contraire du cas notifié en France*) et pas de données de littérature spécifiques identifiées sur ces effets. Pas de signal.

Le cas d'infection maternel à VRS à J3 de la vaccination ne peut pas être considéré comme un échec vaccinal.

Concernant les effets spécifiques de la grossesse

Parmi les effets les plus fréquemment rapportés, on retrouve les complications du travail, avec des accouchements prématurés et des contractions, avec 10 cas dont 4 graves.

L'un de ces cas à fait l'objet d'un cas marquant.

Ce cas rapporte une embolie pulmonaire à H10* et un accouchement prématuré survenu chez une patiente dans la vingtaine présentant des facteurs favorisant pour chacune de ces affections : on note en effet un surpoids (BMI ■■■, dont on ne sait s'il pré-existe à la grossesse), des antécédents d'hypertension ainsi que de migraine, de dépression et d'hydrosalpinx en ■■■■ et elle semble avoir vu sa mobilité réduite du fait de contractions inefficaces préalables à la vaccination conjointe VRS – grippe.

Nous disposons de peu d'éléments concernant les autres cas d'accouchement prématuré qui tous sont intervenus après 36 SA et pour lesquels nous n'avons pas d'indication quant à une complication secondaire. Un cas de contractions utérines apparues au décours de la vaccination dans un contexte de réactogénicité a nécessité une tocolyse prolongée.

Dans ces cas, seule la chronologie, discutable pour le premier cas, justifie d'évoquer le rôle du vaccin sans que l'on puisse conclure sur une responsabilité directe de celui-ci.

Les accouchements prématurés et autres anomalies du début et de la durée du travail sont rapportés dans Vigilyze avec un seuil de disproportion dépassé.

Un vaccin développé contre le VRS dans la même indication ayant vu son développement interrompu du fait d'une sur-représentation des cas de naissances prématurées [Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al . RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med* 2024;390:1009–21. doi:10.1056/NEJMoa2305478], plusieurs études se sont attachées à évaluer ce risque potentiel sans en faire la preuve définitive à ce jour. Notamment, deux essais cliniques concernant ABRYSVO chez les femmes enceintes -qui excluaient les femmes enceintes présentant un risque accru d'accouchement prématuré- ont fait état d'une augmentation numérique mais non statistiquement significative des naissances prématurées. Dans ces études, plus de la moitié des naissances prématurées se sont produites plus de 30 jours après la vaccination, à 33 semaines de gestation ou au-delà [Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018474. ;Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, Sarwar UN, Shittu E, Llapur C, Pérez Marc G, Maldonado Y, Kachikis A, Zar HJ, Swanson KA, Lino MM, Anderson AS, Gurtman A, Munjal I. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol*. 2025 Feb 1;145(2):147-156. doi: 10.1097/AOG.0000000000005817. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39746206; PMCID: PMC11731028.Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, Sarwar UN, Shittu E, Llapur C, Pérez Marc G, Maldonado Y, Kachikis A, Zar HJ, Swanson KA, Lino MM, Anderson AS, Gurtman A, Munjal I. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol*. 2025 Feb 1;145(2):147-156. doi: 10.1097/AOG.0000000000005817. Epub

2025 Jan 2. PMID: 39746206; PMCID: PMC11731028. ;phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, Wildenbeest JG, Bloemenkamp KW. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 May 2;5(5):CD015134. doi: 10.1002/14651858.CD015134.pub2. PMID: 38695784; PMCID: PMC11064886.]. Ce risque n'était pas retrouvé dans l'étude menée sur les dossiers médicaux électroniques de 2 hôpitaux new yorkais entre septembre 2023 et janvier 2024 [Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, Sholle E, Osborne LM, Lipkind HS. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268. PMID: 38976271; PMCID: PMC11231799] mais apparaissait, avec les biais liés aux études de pharmacovigilance, dans l'étude réalisée sur la base du VAERS [Alami A, Pérez-Lloret S, Mattison DR. Safety surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) vaccine among pregnant individuals: a real-world pharmacovigilance study using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *BMJ Open.* 2025 Apr 5;15(4):e087850. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087850. PMID: 40187782; PMCID: PMC11973799.]

Dans le PSUR, il s'agit d'un signal évalué, non retenu à ce jour, qui continue de faire l'objet d'un suivi dans le cadre notamment d'études PASS.

Un cas mentionne une élévation de la pression artérielle en cours de grossesse

Ce cas non grave, non confirmé médicalement, décrit la survenue d'une augmentation des chiffres tensionnels chez une trentenaire vaccinée 9 jours auparavant à ■ semaines d'aménorrhée et présentant par ailleurs une toux avec encombrement nasal et perte de voix, symptomatologie non résolue au moment du signalement ; on ne dispose ici d'aucune autre information notamment quant aux antécédents de la patiente et à d'éventuelles investigations réalisées pour conclure.

Les hypertensions artérielles gravidiques ont fait l'objet d'une analyse de signal à deux reprises par le laboratoire suite aux signaux potentiels identifiés dans l'étude PASS C3671027 [https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-05/C3671027_RSV%20VACCINE%20FINAL%20PROTOCOL%20V1.0_15MAR2024.pdf] et la littérature [Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, Sholle E, Osborne LM, Lipkind HS. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268. PMID: 38976271; PMCID: PMC11231799] ; à ce jour le signal n'est pas validé et continu d'être suivi notamment dans le cadre d'études PASS.

Les autres cas rapportent des cas isolés :

- 1 cas de **mort fœtale in utero** à ■ SA, à J7 de la vaccination chez une primipare entre 25 et 30 ans, aux antécédents d'endométriose (VigiLyze : 21 cas),
- 1 cas rapporte le **décès à J2 de vie** d'un enfant né à terme sans conclusion à ce stade mais avec la notion d'hématome placentaire, d'hémorragie materno-fœtale et des troubles de la croissance fœtale ayant potentiellement débutés avant la vaccination,
- 1 cas **d'hémorragie du post-partum** chez une femme ■ trentenaire ■ vaccinée par ABRYSVO et REPEVAX à un terme non précisé,
- 1 cas **d'hypokinésie fœtale** à J12 de la vaccination réalisée à ■ SA chez une femme dans la vingtaine, non usager de toxiques, Rhésus positif, avec suspicion d'hémorragie materno-fœtale (test de Kleihauer positif),
- 1 cas **d'hémorragie pendant la grossesse** et césarienne dans les suites survenue le jour de la vaccination chez une femme proche de la quarantaine, à la grossesse décrite comme pathologique sans précision.
- 1 cas **d'infarctus ischémo-hémorragique cérébral** symptomatique à J1 de vie chez un enfant né à terme sans traumatisme périnatal.

Tous ces effets sont rapportés avec une disproportion importante dans la base VigiLyze

Néanmoins, si l'on considère qu'en 2020, on estimait que 6.6% d'enfants nés vivants étaient **prématurés** en France métropolitaine, (9,5 % dans les DROM) [<https://www.drees.solidarites-sante.gouv.fr/communique-de-presse/indicateurs-de-sante-perinatale-2020-nombre-de-naissances-age-des-meres>], qu'en 2024, selon la cour des comptes, le taux de **mortalité** était de 3,8‰ avec une **mortalité néonatale** de 2,7‰, que l'incidence mondiale des

accidents vasculaires cérébraux chez les nouveau-nés est de 20 à 40 pour 100 000 naissances vivantes [Janas, Anna ^{M.a} ; Barry, Megan ^b ; Lee, Sarah ^c. *Épidémiologie, causes et morbidités des accidents vasculaires cérébraux chez les jeunes. Opinion actuelle en pédiatrie* 35(6) : p. 641-647, décembre 2023. | DOI : 10.1097/MOP.0000000000001294], que **l'hémorragie du postpartum** est la complication maternelle la plus fréquente de l'accouchement, avec une incidence comprise entre 5 et 10% des accouchements en France [SFAR - Le Congrès Conférence d'essentiel © 2018 – SFARSFAR - Le Congrès Conférence d'essentiel © 2018 – SFAR], il semble difficile **dans le cadre de ce suivi**, de tirer une conclusion sur ces risques. D'autant plus difficile que nous ne disposons pas d'information quant à l'exposition à l'ABRYSVO dans la population des femmes enceintes et manquons d'éléments sur les nombreux facteurs impactant la survenue de ces complications, facteurs qui tiennent à la fois aux caractéristiques physiologiques (âge, poids...), pathologiques (antécédents), aux *habitus* de vie (exposition aux toxiques, activités...) de la mère, qu'aux circonstances de l'accouchement, pas toujours explicitées ici. Il est nécessaire de poursuivre la surveillance de ces situations, notamment des accouchements prématurés / MAP, et il pourrait être souhaitable de renforcer la documentation de ces cas notifiés spécifiques de la grossesse même s'il paraît probable que seules des études de pharmacoépidémiologie ou de surveillance systématique dans le cadre d'études PASS, notamment l'étude C3671027 menée aux USA et qui inclut les patientes enceintes vaccinées pendant les campagnes 2023-2024 et 2024-2025 avec des accouchements jusqu'août 2025, permettront *in fine* de conclure.

Concernant les cas suspects d'inefficacité chez des nouveau-nés/nourrissons, 8 cas de bronchiolite, ont été rapportés au cours de suivi, survenus chez des nourrissons de 21 jours à 2 mois (NR 3 cas), dont un seul mentionne la positivité de tests. Une efficacité de 100% n'est pas attendue ; qui plus est, l'analyse de l'efficacité vaccinale (EV) selon l'âge gestationnel maternel de vaccination a montré que, pour les cas sévères survenus dans les 180 jours, l'EV était de 57,2 % (IC à 95 % : 10,4 ; 80,9) pour les femmes vaccinées tôt au cours de leur grossesse (24 à < 30 semaines d'aménorrhée) et de 78,1 % (IC à 95 % : 52,1 ; 91,2) pour les femmes vaccinées plus tard au cours de leur grossesse (30 à 36 semaines d'aménorrhée) et de 30,9 % (IC à 95 % : -14,4 ; 58,9) versus 62,4 % (IC à 95 % : 41,6 ; 76,4) pour l'ensemble des cas (graves et non graves) observés dans les 180 jours [EMA consultée le 09/04/2025 https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_fr.pdf]. Ici, nous ne disposons pas de suffisamment d'éléments pour éliminer le rôle favorisant éventuel d'une vaccination trop précoce, d'un délai trop bref avec la naissance ou de facteurs inhérents au terrain maternel.

Il n'y a pas de données dans la littérature questionnant les résultats initiaux d'efficacité. Dans le PSUR, à l'issue de l'analyse de 8 cas rapportés, le laboratoire a conclu à l'absence de signal de sécurité.

Pas de signal soulevé au cours du suivi, néanmoins, il semble important de rester vigilant et de rappeler la nécessité d'administrer le BEYFORTUS lorsque l'ensemble des prérequis à une efficacité optimale ne sont pas présents.

Au cours de ce suivi, on relève un nombre important **d'erreurs médicamenteuses** rapportées, réalisées ou non, et de problématiques en lien avec l'utilisation du produit. Ces cas proviennent majoritairement du laboratoire : les erreurs sans conséquences rapportées et relevant de problématiques d'utilisation n'étant pas tracées dans la base nationale de pharmacovigilance, on peut présumer d'une sous-estimation de leur nombre. Certains cas concernent des situations non conformes au regard du RCP initial, notamment l'administration à des adultes non concernés du fait de l'âge, situations qui pour partie devraient se régler avec l'évolution de l'indication du vaccin au plus de 18 ans. D'autres étaient non conformes au regard de la recommandation HAS tout en restant dans l'AMM, d'autres enfin posent la question de l'efficacité vaccinale et de la sécurité des patients exposés. On relève en effet des vaccinations tardives après 36 SA, des cas d'administration à des nourrissons à la place de BEYFORTUS, d'administration d'autres spécialités à des femmes enceintes, d'associations avec des vaccins dtpca ; de la même façon, des cas d'administration de BEYFORTUS à des femmes enceintes sont rapportés dans le suivi de ce médicament.

Concernant, l'exposition des nourrissons au vaccin, le laboratoire a analysé les cas recueillis et conclu à l'absence de signal de sécurité. Cependant, compte-tenu des données historiques et de l'expérience plus récente [Mahase E. *FDA pauses all infant RSV vaccine trials after rise in severe illnesses. BMJ. 2024 Dec*

23;387;q2852. doi: 10.1136/bmj.q2852. PMID: 39725458], il convient d'être vigilant et il semble nécessaire de mettre tout en œuvre en l'attente de données complémentaires, pour limiter ce risque.

Par ailleurs, les cas de problèmes d'utilisation du vaccin soulèvent, outre la question de l'exposition professionnelle, celle d'éventuels sous dosage des patients lorsque l'entièreté de la dose n'a pu être administrée.

Dans le suivi, 24 cas mentionnent une exposition professionnelle. Si le laboratoire n'a pas identifié de problématique de sécurité pour les professionnels de santé exposés à l'issue de l'analyse des cas recueillis (28 cas au total, tous non graves), qu'il n'y a pas de données de littérature sur cette problématique et qu'on ne retrouve que 3 cas rapportés dans VigilYze, sur le plan national, un renforcement de l'information permettrait peut-être de limiter ces cas d'exposition au produit qui de plus, indirectement, peuvent poser question quant aux doses vaccinales administrées aux patients.

Compte-tenu de la population cible notamment, un rappel des indications et des conditions d'emploi serait certainement utile à l'occasion de la prochaine campagne vaccinale afin de mettre un terme à certaines confusions comme celle faisant de BEYFORTUS un vaccin et limiter le risque d'administration chez les nourrissons.

Les erreurs d'administration, notamment les administrations à des nourrissons et à des termes de grossesse non adéquats constituent un signal fort de risque élevé. Les expositions professionnelles avec le risque de sous-dosage qui les accompagnent restent à surveiller.

CONCLUSIONS DU CRPV

Il n'y a pas sur cette période de suivi d'élément de sécurité émanant des cas rapportés en France de nature à remettre en question le bénéfice de la vaccination dans les populations concernées.

Cependant, le nombre élevé de complications du travail et notamment (de menace) d'accouchement prématuré, justifie la surveillance renforcée de ces situations au travers des cas de pharmacovigilance documentés et d'études spécifiques de pharmaco-épidémiologie.

Par ailleurs, on relève un nombre important d'erreurs médicamenteuses qui semblent évitables et constituent un signal fort de risque élevé compte-tenu des populations exposées. Ces erreurs justifieraient une communication renforcée auprès des professionnels de santé lors de l'initiation de la prochaine campagne de vaccination pour rappeler les modalités d'utilisation et la place de ce vaccin, en particulier l'absence d'indication à ce jour en pédiatrie. Les expositions professionnelles avec le risque de sous-dosage qui les accompagnent restent à surveiller.

La poursuite du suivi semble souhaitable compte-tenu de la population cible de patients fragiles, – *patients âgés et femmes enceintes, ciblées par la recommandation de la HAS* –, des cas rapportés d'accouchement prématuré faisant écho aux interrogations sur à un risque de prématurité soulevées dans la littérature et du signal quant aux modalités erronées d'utilisation du vaccin.

Force du signal	Problématique	Risque
ABRYSVO		
Signaux forts	Administration aux nouveau-nés/ nourrissons et à des termes inadéquats de grossesse	Elevé
Effets/situations particulières à surveiller	Menace d'accouchement prématuré / accouchement prématuré	
	Problème d'utilisation du produit / exposition professionnelle et risque de sous-dosage	

IV. AREXVY

	PRINCEPS
Nom commercial	AREXVY
DCI	Respiratory syncytial virus, glycoprotein f, recombinant, stabilised in the pre-fusion conformation, adjuvanted with as01e
Classe ATC	J07BX05
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	
Forme pharmaceutique et dosage	Vaccin injectable 0,5 mL
Classe pharmacologique	Vaccin
Indication(s)	AREXVY est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRI) due au virus respiratoire syncytial chez les adultes de 60 ans et plus 26/08/2024 Ajout de l'indication chez les adultes de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste I
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	AMM centralisée, Rap NL, Co-Rap AT
PSUR : EURD list,² (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	PRAC Rap ES Prochaine DLP : 06/05/2025 Fréquence : 6 mois
Titulaire d'AMM / Exploitant	GSK
Date d'obtention de l'AMM	06/06/2023
Date de commercialisation en France	04/09/2023
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	

a **Données de pharmacodynamie**

Classe pharmacothérapeutique : Vaccins, autres vaccins viraux, code ATC : J07BX05.

Mécanisme d'action

En combinant l'antigène spécifique au VRS, protéine F en forme pré-fusion, avec un système adjuvant (AS01E), AREXVY est conçu pour renforcer les réponses immunitaires cellulaires spécifiques à l'antigène et par anticorps neutralisants chez des sujets possédant déjà une immunité contre le VRS. L'adjuvant AS01E facilite le recrutement et l'activation des cellules présentatrices d'antigènes transportant les antigènes du vaccin dans le ganglion lymphatique drainant, ce qui conduit à la production de lymphocytes T CD4+ spécifiques du RSVPreF3. 7

Efficacité

L'efficacité contre une MVRI associée au VRS, chez les adultes de 60 ans et plus, a été évaluée dans le cadre d'une étude clinique de phase III toujours en cours, randomisée, contrôlée par placebo et menée en simple aveugle (insu de l'observateur) dans 17 pays de l'hémisphère Nord et de l'hémisphère Sud. Il est prévu que les participants soient suivis pendant une période pouvant aller jusqu'à 36 mois. La population principale utilisée pour l'analyse d'efficacité (référéncée comme population exposée modifiée, définie comme étant les adultes de 60 ans et plus qui ont reçu 1 dose d'AREXVY ou de placebo et n'ayant pas déclaré d'infection respiratoire aiguë [IRA] confirmée liée au VRS avant le 15^{ème} jour suivant la vaccination) totalisait 24 960 participants, randomisés de manière égale dans le groupe recevant 1 dose d'AREXVY (N = 12 466) ou dans le groupe placebo (N = 12 494). Au moment de l'analyse primaire confirmatoire d'efficacité, les participants avaient été suivis pour le développement d'une MVRI associée au VRS pour une durée médiane de 6,7 mois.

L'âge médian des participants était de 69 ans (intervalle : 59 à 102 ans), dont environ 74 % avaient plus de 65 ans, environ 44 % plus de 70 ans et environ 8 % plus de 80 ans. Environ 52 % des participants étaient des femmes. À l'inclusion, 39,3 % des participants présentaient au moins une comorbidité d'intérêt ; 19,7 % des participants avaient une maladie cardiorespiratoire sous-jacente (BPCO, asthme, toute maladie respiratoire/pulmonaire chronique ou insuffisance cardiaque chronique) et 25,8 % des participants avaient une maladie endocrino-métabolique (diabète, maladie hépatique ou rénale avancée).

Efficacité contre les MVRI associées au VRS pendant la première saison de VRS (analyse confirmatoire)

L'objectif principal était de démontrer l'efficacité dans la prévention d'un premier épisode confirmé de MVRI liée au VRS A et/ou B au cours de la première saison de VRS. Les cas confirmés de VRS ont été déterminés par une réaction quantitative en chaîne par polymérase à transcription inverse (qRT-PCR) sur un prélèvement nasopharyngé. La MVRI a été définie sur la base des critères suivants : le participant doit avoir présenté au moins deux symptômes/signes respiratoires des voies inférieures, dont au moins un signe respiratoire des voies inférieures pendant au moins 24 heures, ou avoir présenté au moins trois symptômes respiratoires des voies inférieures pendant au moins 24 heures. Les symptômes respiratoires des voies inférieures comprenaient : expectorations nouvelles ou accrues, toux nouvelle ou accrue, dyspnée nouvelle ou accrue (souffle court). Les signes respiratoires des voies inférieures comprenaient : respiration sifflante nouvelle ou accrue, crépitations/sibilances, fréquence respiratoire ≥ 20 respirations/min, saturation en oxygène faible ou diminuée (saturation en O₂ < 95 % ou ≤ 90 % si la valeur d'inclusion était < 95 %) ou besoin de supplémentation en oxygène.

L'efficacité du vaccin, globale et par sous-groupe, est présentée dans le tableau 1.

L'efficacité d'AREXVY dans la prévention du premier épisode de MVRI associée au VRS, apparue à partir du 15^{ème} jour après la vaccination, par rapport au placebo, était de 82,6 % (intervalle de

confiance à 96,95 % de 57,9 % à 94,1 %) chez les participants âgés de 60 ans et plus. L'efficacité du vaccin contre la MVRI due au VRS a été observée pendant la période médiane de suivi de 6,7 mois. L'efficacité du vaccin contre les cas de MVRI associée au VRS A et les cas de MVRI associée au VRS B était respectivement de 84,6 % (IC à 95 % [32,1 à 98,3]) et de 80,9 % (IC à 95 % [49,4 à 94,3]).

Tableau 1. Analyse d'efficacité pendant la première saison de VRS (analyse confirmatoire) : premier épisode de MVRI associée au VRS dans la population globale, par âge et par sous-groupe de comorbidité (population exposée modifiée)

Sous-groupe	Arexvy			Placebo			Efficacité (%) (IC) ^a
	N	n	Taux d'incidence pour 1 000 personnes-années	N	n	Taux d'incidence pour 1 000 personnes-années	
Population globale (≥ 60 ans)^b	12 466	7	1,0	12 494	40	5,8	82,6 (57,9 à 94,1)
60-69 ans	6 963	4	1,0	6 979	21	5,5	81,0 (43,6 à 95,3)
70-79 ans	4 487	1	0,4	4 487	16	6,5	93,8 (60,2 à 99,9)
Participants avec au moins une comorbidité d'intérêt	4 937	1	0,4	4 861	18	6,6	94,6 (65,9 à 99,9)

a IC = intervalle de confiance (96,95 % pour l'ensemble (≥ 60 ans) et 95 % pour toutes les analyses de sous-groupes). L'IC exact bilatéral pour l'efficacité du vaccin a été dérivé sur la base de la loi de Poisson ajustée par catégorie d'âge et par région.

b Objectif confirmatoire avec un critère de réussite prédéfini de la limite inférieure de l'IC bilatéral supérieure à 20 % pour l'efficacité du vaccin

N = nombre de participants inclus dans chaque groupe

n = Nombre de participants ayant eu une première MVRI confirmée liée au VRS à partir du 15^{ème} jour après la vaccination

L'efficacité du vaccin dans le sous-groupe des participants âgés de 80 ans et plus (1 016 participants dans le groupe AREXVY vs 1 028 participants dans le groupe placebo) ne peut être conclue en raison du faible nombre de cas totaux observés (5 cas). Parmi les 18 cas de MVRI due au VRS présentant au moins 2 signes des voies respiratoires inférieures ou empêchant les activités quotidiennes, 4 cas présentaient une MVRI sévère due au VRS, nécessitant une supplémentation en oxygène dans le groupe placebo contre aucun cas dans le groupe AREXVY.

Efficacité contre les MVRI associées au VRS pendant 2 saisons de VRS

Pendant 2 saisons de VRS (jusqu'à la fin de la deuxième saison dans l'Hémisphère Nord), avec une période médiane de suivi de 17,8 mois, l'efficacité du vaccin contre les MVRI associées au VRS était de 67,2% (IC à 97,5% [48,2 ; 80,0]) chez les participants âgés de 60 et plus (30 cas dans le groupe AREXVY et 139 cas dans le groupe placebo). L'efficacité du vaccin contre les MVRI associées au VRS était similaire chez les participants avec au moins une comorbidité d'intérêt. Une seconde dose de vaccin administrée 12 mois après la première dose n'a pas conféré de bénéfice supplémentaire en termes d'efficacité.

Immunogénicité chez les adultes âgés de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS

La non-infériorité de la réponse immunitaire à AREXVY chez les adultes âgés de 50 à 59 ans par rapport aux adultes âgés de 60 ans et plus, pour lesquels l'efficacité du vaccin contre les MVRI associées au 9 VRS a été démontrée, a été évaluée dans le cadre d'une étude de phase III, en aveugle, randomisée et contrôlée par placebo. La cohorte 1 était composée de participants âgés de 50 à 59 ans répartis en deux sous-cohortes (Adultes-AIR et Adultes-non-AIR) en fonction de leurs antécédents médicaux. La sous-cohorte Adultes-AIR (adultes à risque accru) était composée de participants présentant des pathologies chroniques prédéfinies et stables, entraînant un risque accru de maladie à VRS (AREXVY, N= 386 ; placebo, N= 191), telles que maladie pulmonaire chronique, maladie

cardiovasculaire chronique, diabète, maladie rénale ou hépatique chronique. La sous-cohorte Adultes-non-AIR était composée de participants ne souffrant pas de pathologies chroniques prédéfinies et stables (AREXVY, N= 383 ; placebo, N= 192). La cohorte 2 (OA ; adultes âgés) était composée de participants âgés de 60 ans et plus (AREXVY, N= 381). Les objectifs primaires d'immunogénicité étaient de démontrer la non-infériorité de la réponse immunitaire humorale (en termes de titres d'anticorps neutralisants du VRS-A et du VRS-B) après l'administration d'AREXVY, un mois post-vaccination chez les participants âgés de 50 à 59 ans avec ou sans pathologie chronique prédéfinie et stable, entraînant un risque accru de maladie à VRS, par rapport aux participants âgés de 60 ans et plus.

b Données pharmacocinétique

Sans objet

c Population cible, indication(s) et posologie

AREXVY est indiqué dans l'immunisation active pour la prévention de la Maladie des Voies Respiratoires Inférieures (MVRT) due au virus respiratoire syncytial :

- chez les adultes de 60 ans et plus,
- chez les adultes de 50 à 59 ans à risque accru de maladie à VRS. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations de la HAS (Août 2024)

d Avis de la HAS

Le 28/08/2024, la HAS a rendu un avis favorable au remboursement dans l'immunisation active pour la prévention de la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS selon les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS du 27 juin 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, avec :

- Un SMR modéré
- Un ASMR V (inexistant)

METHODOLOGIE DONNEES RECUEILLIES

La méthodologie initiale prévoyait la possibilité de rapports périodiques sur les signaux potentiels issus de la BNPV, et la synthèse de l'ensemble des données sur la période allant de la mise à disposition (06/06/2023) au 28/02/2025 inclus.

a Données issues des bases de PV

Les cas impliquant le vaccin, suspect ou en interaction dans des cas graves ou non graves saisis dans la BNPV ont été reçus de façon hebdomadaire par le CRPV. Une extraction globale couvrant la période allant de la mise à disposition (04/09/2023) jusqu'au 28/02/2025 inclus a été reçue le 17 mars 2025, accompagnée des cas marquants.

Les PSUSA ont été reçus les 24/10/2024 et 07/04/2025,

a Du laboratoire

Le laboratoire a fourni en temps réel les cas de décès ainsi que de mise en jeu du pronostic vital et, le 25/03/2025, le laboratoire a fourni les éléments suivants : un *line listing* de l'ensemble des cas sélectionnés sur des critères superposables à ceux utilisés pour la requête BNPV, accompagné des fiches CIOMS, des données de vente nationales, avec une estimation des données d'exposition en France sur cette période, les résultats commentés de la détection automatisée des signaux du 04/09/2023 au 28/02/2025, la liste de la revue de la littérature accompagnée des articles sur la période du 04/09/2023 au 28/02/2025, avec les articles présentant des données de tolérance et/ou des cas de pharmacovigilance, le rapport de détection de signal sur la période du 04/09/2023 au 28/02/2025, les PBRER

d'AREXVY couvrant les périodes du 03 novembre 2023 au 02 mai 2024 et du 03 mai 2024 au 02 novembre 2024 et le PGR en vigueur. L'ensemble a été reçu le 25/03/2025.

b Données de la littérature

L'identification des données de littérature a été réalisée via PubMed, Science Direct, Google Scholar, Reactions Weekly et interrogation de la base de données Micromedex et sur les données communiquées par le laboratoire.

L'interrogation de ces bases de données a été faite tout au long de la période de suivi, en fonction des cas rapportés et le 08/04/2025.

c Autres

L'interrogation de la base de l'OMS, Vigilyze a été effectuée au cours du suivi en fonction des cas rapportés et le 18/04/2025.

RESULTATS

a Chiffres de vente - données d'exposition (Cf annexes VII)

b Données en France

i Présentation générale des cas notifiés sur la période allant de la mise à disposition au 28/02/2025 inclus

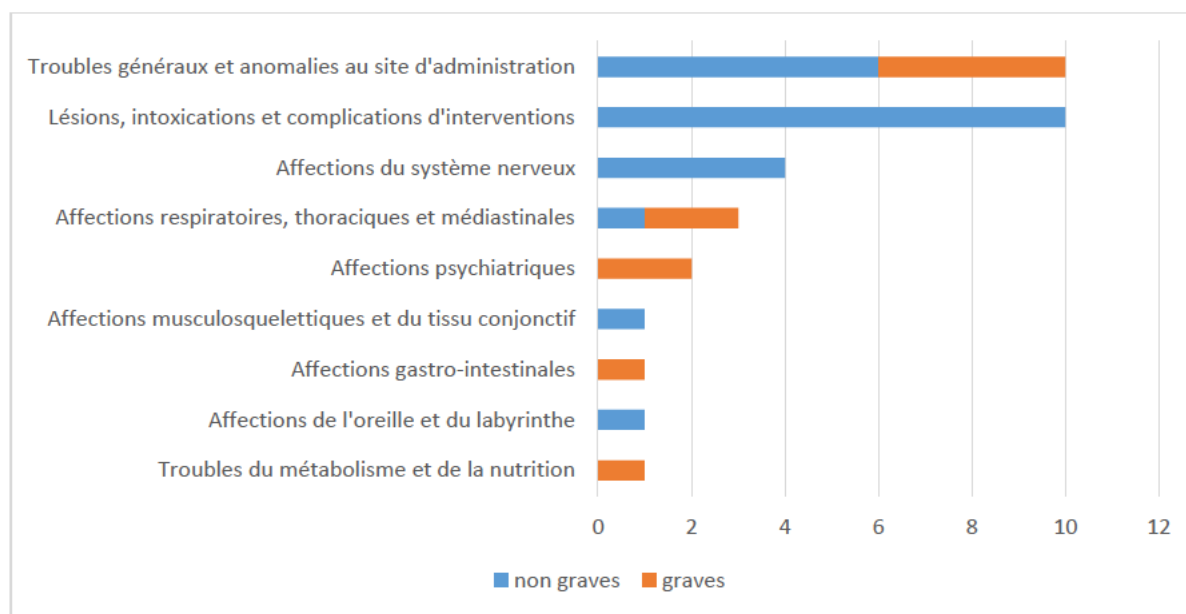
	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	1	12	13
Nombre de cas exclus de l'analyse	0	0	0
Nombre de doublons	0	0	0
Nombre de cas analysés	1	12	13
~ cas médicalement confirmé	1	11	12
~ cas non médicalement confirmé	0	1	1
• Nombre de cas graves	1	1	2
• Nombre de cas de décès	1	0	1
• Nombre d'EI	3	30*	33
• Nombre d'EI graves	3	7*	10
• Nombre d'EI inattendus graves	2	3	5
Patients			
~ Age moyen $\pm$ écart type []	83 ans	70,67 +/- 10.98 ans [51 – 83] NR =5	71.63 +/-11.16 ans [51 – 83] NR = 5
<i>Patientes enceintes</i>	0	1	1
~ Sexe	Masculin	1	2
	Féminin		6
	Inconnu		4

*Line listing une ligne par cas, en anglais, pas de listing par effet : ceux-ci ont été comptés manuellement

Les EI spontanément rapportés ont été considérés comme inattendus dès lors qu'ils ne figuraient pas dans la rubrique 4.8 du RCP (Annexe VII) hormis les Erreurs.

ii **Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire et CRPV), période allant de la mise à disposition au 28/02/2025 inclus**

- **Répartition par Système-organes des cas rapportés**



- **Analyse détaillée**

Sur la période de suivi, 13 cas dont 2 graves avec pour l'un une évolution fatale, ont été notifiés. Ils concernent 6 femmes et 3 hommes (4 NR), d'âge moyen 71.63 ans [51 – 83] et décrivent pour 5 cas des effets indésirables, et pour 8 cas des erreurs médicamenteuses dont 6 sont avérées et 2 ont été interceptées (*Cf paragraphe C g- situation particulières*)

Effets indésirables rapportés

Effets rapportés	Non graves	Graves	Total général
Affections de l'oreille et du labyrinthe	1		1
Vertige	1		1
Affections du système nerveux	4		4
Céphalées	2		2
Somnolence	1		1
Vertige	1		1
Affections gastro-intestinales		1	1
Nausée		1	1
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	1		1
Myalgie	1		1
Affections psychiatriques		2	2
Confusion		1	1
Délire		1	1
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	1	2	3
Détresse respiratoire		1	1
Dyspnée aggravée		1	1
Rhinorrhée	1		1
Troubles du métabolisme et de la nutrition		1	1
Diminution de l'appétit		1	1
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	6	4	10
Fatigue	2	2	4
Fièvre		1	1
Frissons	1		1
Malaise	1	1	2
Syndrome pseudo grippal	1		1
Trouble de la régulation thermique	1		1
Total général	13	10	23

L'ensemble des cas a été analysé.

Analyse des cas graves

Sur la période, 2 cas graves ont été rapportés :

- un cas de détresse respiratoire avec évolution fatale
- un cas de confusion / délire médicalement significatif.

Parmi ces cas graves, 1 cas fait l'objet de cas marquant.

Cas marquants sur la période :

Un cas marquant de décès a été reçu sur la période décrit ci-dessous

- Décès

Apparition de fatigue et de dyspnée aggravée à J4 de l'administration d'une dose d'AREXVY, puis de détresse respiratoire conduisant au décès à J7 d'un octogénaire, traité également par ESBRIET (pirfénidone).

Il s'agit d'un patient aux antécédents de fibrose pulmonaire idiopathique diagnostiquée en [REDACTED] hypertension artérielle pulmonaire, cardiopathie ischémique non stentée avec une atteinte diffuse

sévère, colique néphrétique, hypercholestérolémie, diverticulose sigmoïdienne non compliquée, insuffisance rénale chronique modérée, traité par [REDACTED]

Il est hospitalisé du [REDACTED] au [REDACTED] pour une détresse respiratoire apparue une semaine plus tôt en post vaccination Covid 19, avec tableau de décompensation cardiaque : test rapide Covid, PCR grippe et antigénurie légionnelle et pneumocoque négatifs. Conclusions du séjour : Détresse respiratoire dans un contexte de fibrose pulmonaire idiopathique sous ESBRIET avec décompensation cardiaque d'évolution favorable sous antibiothérapie, corticothérapie [REDACTED] mg/kg et déplétion par le LASILIX per os. Du [REDACTED] au [REDACTED], le patient est hospitalisé pour réhabilitation respiratoire ; il présente une dénutrition sévère sur amaigrissement. Il est vacciné par AREXVY le [REDACTED] sans complication immédiate. A J4, dégradation de l'état clinique avec installation d'une fatigue intense, majoration de la dyspnée, augmentation des besoins en O2 et apparition d'un syndrome inflammatoire biologique. Réalisation de prélèvements micro-biologiques, négatifs, introduction d'une antibiothérapie dans l'hypothèse d'une infection nosocomiale le [REDACTED] puis d'une corticothérapie systémique le [REDACTED]. Le [REDACTED], à J7, le patient présente une détresse respiratoire sévère conduisant au décès.

- **Médicalement significatif**

Le second cas grave concerne une septuagénaire qui rapporte la survenue, le jour de l'administration d'AREXVY, de nausées, d'une sensation de fièvre, de confusion, d'asthénie, perdurant le lendemain et, la nuit suivant la vaccination, d'un délire nocturne. L'évolution était ensuite favorable.

- **Les 3 autres cas, non graves, décrivent**

- la survenue d'un tableau d'allure pseudogrippale avec frissons, céphalées, myalgies et dysrégulation thermique le lendemain d'une vaccination par AREXVY chez une sexagénaire traitée par meprolizumab pour un asthme et qui, depuis la veille de la vaccination, présentait déjà somnolence, fatigue, vertige et syndrome pseudo-grippal.
- La survenue d'une rhinite et une fatigue à J1 d'une vaccination par AREXVY chez une octogénaire insuffisante respiratoire oxygénodépendante et traitée par azithromycine, persistante à J9.
- La survenue de céphalées au décours d'une vaccination par AREXVY chez un patient d'âge et de sexe non spécifiés dans un délai non précisé sans évolution connue.

c Données au niveau mondial

1 Données générales du dernier PSUR

Le PSUR couvrant la période allant du 03 Mai 2024 au 02 Novembre 2024 offre une revue cumulative des données recueillies depuis la commercialisation.

Durant la période de ce PSUR, la FDA a contre-indiqué l'utilisation et les essais chez les enfants de moins de 2 ans, pré-supposés séronégatifs pour le VRS, après que le développement d'un autre vaccin destiné à la prévention des infections à VRS en pédiatrie ait été interrompu du fait de cas sévères de maladie à VRS.

Exposition cf Annexes VII

Décès :

Depuis le lancement de ce PBRER jusqu'à sa date de publication, 30 cas spontanés d'issue fatale ont été signalés. Ces cas représentent un taux de déclaration de [REDACTED] cas pour [REDACTED] doses distribuées.

Répartition des EI par classes d'âge

Reported Age	Age Group	Cumulative number of cases (%)	Number of cases in the reporting period (%)
Less than 2 years	Neonate/Infant	40 (1.8%)	8 (1%)
2-11 years	Child	2 (0.1%)	2 (0.3%)
12-17 years	Adolescent	0 (0%)	0 (0%)
18-49 years	Adults less than 50 years	166 (7.4%)	114 (14.5%)
50-59 years	Adults 50 through 59 years of age	64 (2.8%)	20 (2.6%)
60 years and older	Elderly	859 (38%)	325 (41.5%)
Age not reported	NR	1127 (50%)	315 (40.2%)
TOTAL		2258	784

Cas graves rapportés au cours des essais cliniques

Preferred Term	RSVPreF3 adjuvanted	Blinded	Active Comparator	Placebo	No Therapy
Infections and infestations	576	0	10	403	1
Cardiac disorders	459	0	14	431	0
Neoplasms benign, malignant and unspecified	399	0	7	297	3
Injury, poisoning and procedural complications	266	0	8	232	0
Nervous system disorders	276	1	7	210	0
General disorders and administration site conditions	222	0	5	205	0
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	217	1	9	174	0
Gastrointestinal disorders	193	0	1	152	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	190	0	9	119	0
Vascular disorders	93	0	4	89	0
Renal and urinary disorders	88	1	0	71	0
Metabolism and nutrition disorders	64	0	1	59	0
Hepatobiliary disorders	51	0	1	60	0
Psychiatric disorders	41	0	1	44	0
Blood and lymphatic system disorders	38	0	1	23	0
Eye disorders	36	0	0	25	0
Reproductive system and breast disorders	27	0	2	29	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	15	0	0	22	0
Investigations	9	0	0	7	0
Immune system disorders	8	0	0	5	0
Endocrine disorders	5	0	0	8	0
Ear and labyrinth disorders	7	0	1	4	0
Congenital, familial and genetic disorders	5	0	0	4	0
Product issues	2	0	0	4	0
Surgical and medical procedures	3	0	0	2	0
Social circumstances	0	0	0	1	0

Cas notifiés en post-AMM

SOC	Graves	Non graves	Total
General disorders and administration site conditions	141	1327	1468
Musculoskeletal and connective tissue disorders	29	506	535
Nervous system disorders	118	285	403
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	46	239	285
Skin and subcutaneous tissue disorders	12	250	262
Gastrointestinal disorders	10	172	182
Infections and infestations	43	122	165
Injury, poisoning and procedural complications	12	88	100
Investigations	15	66	81
Psychiatric disorders	14	63	77
Cardiac disorders	45	18	63
Eye disorders	5	39	44
Social circumstances	3	31	34
Vascular disorders	9	23	32
Ear and labyrinth disorders	3	23	26
Blood and lymphatic system disorders	11	12	23
Metabolism and nutrition disorders	4	17	21
Immune system disorders	8	12	20
Surgical and medical procedures	9	1	10
Reproductive system and breast disorders	0	8	8
Renal and urinary disorders	4	3	7
Pregnancy, puerperium and perinatal conditions	4	2	6
Hepatobiliary disorders	3	1	4
Neoplasms benign, malignant and UNS	2	1	3
Product issues	0	3	3
Endocrine disorders	0	1	1
Total	550	3313	3863

Le laboratoire conclut que les signalements sont pour la plupart sans gravité et reflètent le profil de sécurité connu d'AREXVY.

Deux signaux validés ont été identifiés au cours de la période de déclaration : **la nécrose au site d'injection et le syndrome de Guillain-Barré**. Le laboratoire a estimé qu'il n'y avait pas de lieu de mettre à jour le RCP pour les faire figurer et en poursuit la surveillance.

Points analysés au cours de ce PSUR :

➤ Les troubles à médiation immunitaire potentiel et exacerbations :

Au total, 68 cas ont été signalés depuis le lancement, dont 24 pendant la période de déclaration, incluant des atteintes neurologiques et non neurologiques. Un signalement reçu pendant la période couverte par ce rapport, concerne un syndrome de Guillain-Barré avec une hépatite et est donc comptabilisé dans les deux catégories.

Neurologiques : 31 cas depuis la commercialisation : 24 GBS, 3 myélite transverses, 2 ADEM, 1 parésie faciale, 1 neuropathie du motoneurone ; également, chacun comptant pour un cas, des cas de Paralyse de Bell, neuropathie périphérique, pseudopolyarthrite rhizomélitique, neuropathie axonale motrice et sensitive aiguë et syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible parmi ces cas neurologiques. Concernant les syndromes de Guillain-Barré, à l'issue des analyses observées/attendues réalisées sur les données américaines, le laboratoire conclut que les données disponibles n'établissent pas de lien de causalité entre AREXVY et le SGB, après l'administration de plus de ■ millions de doses. Une étude de surveillance active post-commercialisation pour évaluer le risque de SGB chez les adultes de 50 ans et plus vaccinés avec le vaccin AREXVY aux États-Unis et des analyses de disproportion sur les données européennes sont prévues.

Non neurologique :

Un point sur les thrombocytopénies immunes a été réalisé à la demande du PRAC qui n'a pas identifié de nouveau cas en plus des 4 cas déjà connus. A ce jour un lien n'est pas retenu. De même pour les anémies hémolytiques auto-immunes pour lesquels il n'est pas retrouvé de cas autres que les deux identifiés au cours des essais cliniques, ni en post-AMM ni dans la littérature.

- Les fibrillations auriculaires, crises d'épilepsie, les échecs vaccinaux et les erreurs ont également fait l'objet d'analyses spécifiques sans amener à la validation de nouveaux effets.

Concernant les erreurs médicamenteuses

Depuis la mise sur le marché et jusqu'à la date de publication du rapport, 672 cas spontanés liés à des erreurs de vaccination ont été signalés : 551 erreurs sans EI, 66 erreurs avec EI, 51 erreurs interceptées et 4 erreurs potentielles.

En cumulé, 271 signalements d'exposition pendant la grossesse ont été évalués, dont l'évolution est favorable dans 47 cas, inconnue dans les autres cas ; parmi ces cas, non codés comme tel mais retrouvés par le laboratoire, 22 cas dont 1 décrit le décès d'un nourrisson (cas issu de la [REDACTED]), 1 autre décrit chez un nourrisson, une encéphalopathie hypoxique-ischémique, un faible poids de naissance, une détresse respiratoire et une septicémie.

Exposition chez des enfants : au 2 novembre 2024, la base de données de sécurité de GSK comprenait 42 signalements concernant un nouveau-né, un nourrisson ou un enfant (10 pendant la période couverte par le PSUR (4 interceptées, 1 erreur de prescription, ne précisant pas si *in fine* le vaccin avait été administré). *Notons 2 cas inclus pour lesquels la spécialité vaccinale du vaccin contre le VRS n'est pas connue.*

Le laboratoire considère qu'il n'y, à ce stade, pas de signal de sécurité et conclut que le taux global de déclaration des erreurs de [REDACTED] pour [REDACTED] doses distribuées reste inférieur à ce qui a été décrit dans la littérature pour la vaccination en général (1,15 pour 10 000 doses de vaccin [J Morse-Brady J, Marie Hart A. *Prevalence and types of vaccination errors from 2009 to 2018: A systematic review of the medical literature. Vaccine. 2020 Feb 11;38(7):1623-9.*]). Concernant les grossesses exposées, le nombre de déclarations de grossesse reçues au cours de la période a diminué par rapport à la précédente et la majorité des déclarations ne fait état d'aucun effet indésirable ou, rarement, de réactogénicité uniquement. Pour les nourrissons et les enfants, le nombre reste faible et également peu associé à des effets indésirables.

Essais cliniques en cours ou clos sur la période couverte par le PSUR

Les informations obtenues à partir des études cliniques réalisées au cours de la période couverte par le présent rapport ne mettent pas en évidence de manque d'efficacité ou de problèmes de sécurité significatifs.

- **Clos**

L'étude RSV OA=ADJ-006 étude de phase 3 visant à démontrer l'efficacité d'une dose unique et d'une revaccination annuelle chez les adultes âgés de 60 ans et plus : les données de sécurité et de réactogénicité de la (des) revaccination(s) annuelle(s) d'AREXVY étaient similaires à celles obtenues pour la dose unique.

L'étude RSV OA=ADJ-018 a évalué AREXVY chez les adultes de 50 à 59 ans et les participants de 50 à 59 ans exposés à un risque accru d'infection par le VRS, par rapport à des personnes âgées de ≥60 ans et montré une non-infériorité et un profil de sécurité similaire.

- **En cours :**

RSV OA=ADJ-013 étude de phase 3, ouverte, randomisée et contrôlée visant à évaluer la réponse immunitaire, l'innocuité et la réactogénicité du vaccin administré en même temps qu'un vaccin à ARNm COVID-19 (Omicron XBB.1.5) chez des adultes âgés de 50 ans et plus.

RSV OA=ADJ 019 : étude de phase 3, ouverte, randomisée, contrôlée, multi-pays, visant à évaluer la réponse immunitaire, l'innocuité et la réactogénicité du vaccin lorsqu'il est administré en même temps que le vaccin pneumocoque 20 chez des adultes âgés de ≥60 ans.

RSV OA=ADJ-023 étude de phase 2b, randomisée, contrôlée et ouverte visant à évaluer la réponse immunitaire et la sécurité d'AREXVY chez les adultes (≥18 ans) transplantés pulmonaires ou rénaux immunodéprimés, en comparant 1 dose à 2 doses et en comparant avec des sujets sains (≥50 ans) recevant 1 dose.

RSV OA=ADJ-025 étude évaluant la réponse immunitaire et la sécurité d'AREXVY administré à des adultes âgés de 18 à 49 ans présentant un risque accru de maladie à VRS, par rapport à des adultes âgés de 60 ans et plus.

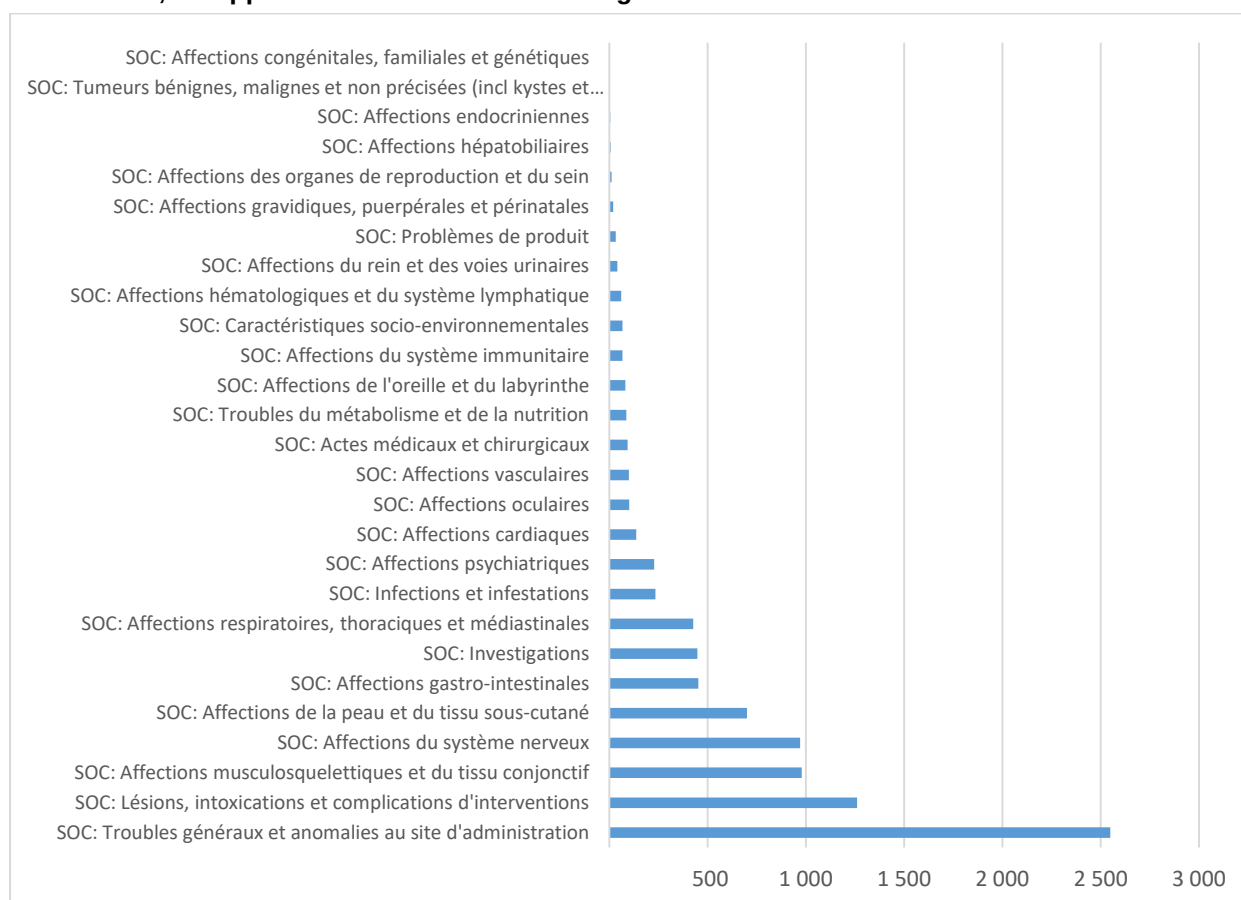
RSV OA=ADJ-020 : étude de phase 3, ouverte, randomisée, contrôlée et multi-pays, visant à évaluer la réponse immunitaire, l'innocuité et la réactogénicité du vaccin contre le VRS lorsqu'il est administré en même temps que le HZ/su (SHINGRIX) chez des adultes âgés de ≥50 ans.

2 Données générales de Vigilyze

Données consultées le 24/04/2025

La recherche sur l'ensemble de la base retrouve 4357 cas provenant à 95% des USA, survenus majoritairement chez des sujets de plus de 65 ans (2605 cas) lorsque l'âge est connu, et, pour 67% chez des femmes. On relève néanmoins, 11 cas survenus chez des nourrissons et deux chez des moins de 18 ans ainsi que 707 cas déclarés pour des adultes de moins de 64 ans.

Les effets rapportés sont majoritairement des troubles généraux et réactions au site de la vaccination, et rapportent à 92% des effets non graves.



Parmi les 333 cas graves, on note 37 cas de décès, 53 mises en jeu du pronostic vital, 56 incapacités et 225 hospitalisations (53 cas médicalement significatifs).

Les cas de décès concernent des patients âgés de 65 ans et plus lorsque l'âge est mentionné (NR 5 cas), 24 hommes et 13 femmes ; un cas mentionne une pneumonie à staphylocoque.

Nous avons investigué spécifiquement VigiLyze dans le cadre de l'analyse des cas inattendus au regard du RCP et de points d'intérêt relevés au cours du suivi.

Il n'y a pas de seuil de disproportion retrouvé pour les détresses respiratoires ou les hallucinations / délires

Reaction (PT)	N _{observed}	N _{expected}	IC ₀₂₅	IC	N _{singlesusp}	N _{dchall}	N _{rechall}	N _{serious}	N _{fatal}
Détresse respiratoire	3	4	-2,4	-0,4	2	0	0	2	0
Hallucination	8	12	-1,7	-0,5	4	0	0	2	0
Délire	3	5	-2,6	-0,5	3	0	0	2	0

d Données de la littérature

Une publication de 2024 revient sur des cas d'erreurs d'administration du vaccin AREXVY chez des nourrissons et des femmes enceintes reçus par le VAERS, résumant les informations fournies dans la communication des CDC américains du 22 janvier 2024 avec, au 17 janvier 2024, 128 signalements de femmes enceintes exposées et 25 signalements de nourrissons ou d'enfants de moins de 2 ans, évoquant pour ces derniers **une possible confusion entre les vaccins contre le VRS et le nirsevimab**, souvent qualifié à tort de vaccin [Boytschev H. RSV vaccines administered in error to infants and pregnant people, CDC reports. BMJ. 2024 Jan 29;384:q236. doi: 10.1136/bmj.q236. PMID: 38286481].

Un autre article revient sur les cas d'exposition aux vaccins ABRYSV0 ou AREXVY d'enfants de moins de 2 ans reçus par le VAERS [Moro et al. Moro PL, Scheffey A, Gallego R, et al. Incorrect Administration of Adult RSV Vaccines to Young Children. Pediatrics. 2024 Jun 01;153(6)], décrivant, du 21 août 2023 au 18 mars 2024, 34 signalements d'erreurs d'administration de l'un ou l'autre de ces vaccins dont 31 concernaient des nourrissons de moins de 8 mois (27 avec ABRYSV0, 7 AREXVY). Sept signalements décrivaient au moins un effet indésirable, dont un cas grave chez un nourrisson aux antécédents de cardiopathie congénitale hospitalisé pour arrêt cardiorespiratoire dans les 24 heures suivant l'administration de AREXVY co-administré avec d'autres vaccins. Six signalements décrivaient des réactions au site d'injection ou systémiques (p. ex., irritabilité) après l'administration du vaccin VRS de Pfizer ou de GSK. Pour l'auteur, ces erreurs pourraient être évitées grâce à une formation adéquate des professionnels de santé.

Une publication revient sur les données prises en compte pour l'actualisation des recommandations de vaccinations par mRESVIA, ABRYSV0, AREXVY aux USA avec notamment un point sur les syndromes de Guillain-Barré (lien non avéré pour AREXVY sans néanmoins être exclu) et de purpura thrombopéniques immuns pour les vaccins recombinants [Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, Ortega-Sanchez IR, Broder KR, Talbot HK, Long SS, Havers FP, Melgar M. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024 Aug 15;73(32):696-702. doi: 10.15585/mmwr.mm7332e1. PMID: 39146277].

e PGR :

Au 11 Juillet 2024, il est retenu :

Risques importants et informations manquantes

Risques importants identifiés	Aucun
Risques potentiels importants	Aucun
Informations manquantes	Aucun

f Situations particulières :

On retrouve 8 cas d'erreurs au cours du suivi (10 effets indésirables), tous non graves et dont 3 ont été interceptées.

Type	Effet
Erreur de prescription interceptée	Nourrisson
Erreur de prescription interceptée	Patient de ■ ans
Erreur de prescription interceptée	Seconde dose à 1 an
Erreur d'administration	Seconde dose à 1 an
Erreur d'administration	Administration d'un produit périmé
Erreur d'administration	Administration à plusieurs patients de moins de 60 ans
Erreur d'administration	Exposition pendant la grossesse
Erreur de voie d'administration	Sous cutanée

Aucun ne concerne une exposition pendant l'allaitement.

- Un cas concerne la prescription de AREXVY chez un nourrisson de ■ jours, erreur non réalisée,
- Un cas concerne l'administration d'AREXVY à une femme enceinte au ■ trimestre qui a donné naissance à un enfant sans problème identifié à la naissance,
- Un cas concerne une erreur de prescription interceptée chez un patient de ■ ans, prescription faite par un spécialiste désireux d'immuniser ce patient asthmatique ; on peut en rapprocher la déclaration d'administration à plusieurs patients de moins de 60 ans du fait de leur immunodépression.
- Deux cas rapportent la prescription, l'une interceptée, d'une seconde dose de vaccin un an après une première administration.
- Les deux autres cas concernent l'un l'administration d'un vaccin périmé, l'autre, l'administration en sous-cutanée d'AREXVY.

DISCUSSION DES RESULTATS

Les 13 cas recueillis au cours de cette période, dont seuls 5 décrivent des effets indésirables, ne sont pas de nature à remettre en question le bénéfice/risque de AREXVY. Le cas de décès sur défaillance respiratoire survient dans un délai qui justifie de se poser la question du rôle du médicament, cependant le patient, traité pour insuffisance respiratoire chronique avec fibrose pulmonaire et HTAP, était hospitalisé le mois précédent dans un tableau de détresse respiratoire et cardiaque assez similaire. Si la fatigue intense mentionnée est un effet bien rapporté avec ce vaccin, ce n'est pas le cas à ce jour pour les altérations de la fonction respiratoire et nous ne retrouvons pas d'autre cas de ce type rapporté de façon significative dans Vigilize ou dans la littérature. Les affections respiratoires n'ont pas fait l'objet de cas d'intérêt plus particulier dans le suivi que réalise le laboratoire : les troubles à médiation immunitaire potentiels et leurs exacerbations sont suivis mais il n'y a pas d'atteintes pulmonaires discutées dans le PSUR. Ce cas ne soulève pas de signal potentiel néanmoins, on note que les cas de décès rapportés dans le PSUR sont peu informatifs et gagneraient à être documentés davantage.

Cependant, pour peu nombreux que soient les cas recueillis dans ce suivi, la proportion d'erreurs pose la question de l'intérêt potentiel du renforcement de la communication à l'occasion de la prochaine campagne de vaccination afin de mieux sécuriser celle-ci. Il s'agit d'un signal fort de risque élevé compte-tenu des populations potentiellement exposées notamment nourrissons et femmes enceintes.

CONCLUSIONS DU CRPV

Il n'y a pas sur cette période de suivi d'élément relevé de nature à remettre en question le bénéfice/risque de AREXVY. Néanmoins, nous relevons un signal fort qui nous semble de risque élevé quant à la survenue d'erreurs médicamenteuses avec notamment administration d'AREXVY à des nourrissons et des femmes enceintes qui trahit une méconnaissance certaine de la population cible et incite à s'interroger un sur les moyens sans doute à mettre en œuvre afin de tenter d'en limiter la portée.

Compte-tenu de ces éléments, la poursuite du suivi semble souhaitable.

Force du signal	Problématique	Risque
AREXVY		
Signaux forts	Administration aux nouveau-nés/ nourrissons, femmes enceintes	Elevé

V. mRESVIA

	PRINCEPS
Nom commercial	mRESVIA
DCI	Single-stranded 5' capped mRNA encoding the Respiratory syncytial virus glycoprotein F stabilized in the prefusion conformation
Classe ATC	J07BX05
Excipient(s) à effet notoire <i>(si nécessaire)</i>	
Forme pharmaceutique et dosage	Vaccin injectable, 0,5 mL
Classe pharmacologique	Vaccin
Indication(s)	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.
Condition de prescription et de délivrance (France)	Non commercialisé
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	AMM centralisée, Rap DE, Co-Rap NO
PSUR : EURD list,³ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	PRAC Rap BE
Titulaire d'AMM / Exploitant	MODERNA
Date d'obtention de l'AMM	22/08/2024
Date de commercialisation en France	Non commercialisé
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	

GENERALITES SUR mRESVIA (DCI) [https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_fr.pdf]

a Données de pharmacodynamie

Classe pharmacothérapeutique : vaccin, autres vaccins viraux.

Code ATC : J07BX05.

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité cliniques

L'étude EUDRA CT numéro 2021-005026-20 est une étude pivotale de phase 2/3 randomisée, avec observateur en aveugle, contrôlée par placebo, en cours menée dans 22 pays. Cette étude a évalué la sécurité et l'efficacité d'une dose unique de mRESVIA (50 microgrammes) dans la prévention de la MVRI due au VRS chez des adultes âgés de ≥ 60 ans, présentant ou non des pathologies sous-jacentes, jusqu'à un an après la vaccination par mRESVIA. Les participants ont été randomisés selon un rapport de 1:1 entre mRESVIA et un placebo. La randomisation a été stratifiée par âge et par comorbidités augmentant le risque de MVRI sévère (voir le tableau 2 et les notes associées).

La population de l'analyse principale de l'efficacité (appelée population d'efficacité per-protocole) comprenait 35 088 participants ayant reçu soit mRESVIA (n=17 572), soit le placebo (n=17 516). La plupart des participants étaient blancs (63,5 %) ; 12,2 % des participants étaient noirs ou afro-américains, 8,7 % étaient asiatiques et 15,2 % avaient indiqué « autre ». Au total, 34,6 % des participants étaient hispaniques ou latino-américains. Les groupes de traitement étaient équilibrés en termes d'origine ethnique. Les facteurs de risque étaient équilibrés entre les groupes mRESVIA versus placebo.

La répartition du nombre de participants de sexe masculin et féminin était comparable (50,9 % d'hommes et 49,1 % de femmes). L'âge médian des participants était de 67,0 ans (intervalle de 60 à 96 ans), avec 63,5 % des participants entre 60 et 69 ans, 30,9 % des participants entre 70 et 79 ans et 5,5 % des participants de ≥ 80 ans. Il n'y avait pas de différences notables concernant les données démographiques ou les antécédents médicaux entre les participants ayant reçu mRESVIA et ceux ayant reçu le placebo. Au total, 6,9 % présentaient des facteurs de risque de MVRI définis au protocole [insuffisance cardiaque congestive (ICC) et/ou bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)] et 29,3 % présentaient une ou plusieurs comorbidités d'intérêt (voir le tableau 2 et les notes associées). Au total, 21,8 % de la population d'efficacité per-protocole a été jugée « vulnérable » ou « fragile » selon l'échelle d'évaluation des symptômes d'Edmonton.

Les critères principaux d'efficacité étaient la prévention d'un premier épisode de MVRI dû au VRS avec ≥ 2 ou ≥ 3 symptômes entre 14 jours et 12 mois après l'injection. La MVRI due au VRS a été définie par les critères suivants : le participant devait avoir eu une infection à VRS confirmée par un test de transcription inverse suivie d'une réaction en chaîne par polymérase (RT-PCR) et des preuves radiologiques de pneumonie ou l'apparition ou l'aggravation d'au moins 2 ou plus (ou 3 ou plus) des symptômes suivants, pendant au moins 24 heures : dyspnée, toux et/ou fièvre ($\geq 37,8$ °C), respiration sifflante et/ou râles et/ou ronchi, production d'expectorations, tachypnée (≥ 20 respirations par minute ou augmentation de ≥ 2 respirations par minute par rapport à la mesure de base chez ceux qui ont une tachypnée de base), hypoxémie (nouvelle survenue d'une saturation en oxygène ≤ 93 % ou utilisation croissante d'oxygène supplémentaire), douleurs thoraciques pleurétiques.

Les critères principaux d'efficacité ont été atteints (la limite inférieure de l'intervalle de confiance [IC] alpha ajusté de l'efficacité vaccinale [EV] était > 20 %), avec une EV de 83,7 % (IC à 95,88 % : 66,0 %, 92,2 % ; $p < 0,0001$) contre un premier épisode de MVRI due au VRS définie par deux symptômes ou plus. L'autre critère principal d'efficacité contre un épisode de MVRI due au VRS définie par trois symptômes ou plus a également été atteint, avec une EV de 82,4 % (IC à 96,36 % : 34,8 %, 95,3 % ;

p=0,0078). Ces analyses ont été réalisées après un suivi médian de 3,7 mois. Une analyse additionnelle de l'efficacité a été réalisée après un suivi médian de 8,6 mois (entre 15 et 530 jours). Cette analyse répondait aux mêmes critères que ceux définis dans l'analyse principale pour la prévention d'une MVRI due au VRS (la limite inférieure de l'IC à 95 % de l'EV était > 20 %). L'efficacité d'une dose unique de mRESVIA chez les adultes ≥ 60 ans contre la MVRI due au VRS avec 2 signes/symptômes ou plus était de 63,3 % (IC à 95 % : 48,7 %, 73,7 % ; le nombre de participants dans le groupe mRESVIA était de n=47 / N=18 112 et de n=127 / N=18 045 dans le groupe placebo). L'efficacité contre une MVRI due au VRS avec 3 signes/symptômes ou plus était de 63,0 % (IC à 95 % : 37,3 %, 78,2 % ; le nombre de participants dans le groupe mRESVIA était de n=19 / N=18 112 et de n=51 / N=18 045 dans le groupe placebo).

Lors de l'analyse additionnelle (suivi médian de 8,6 mois, avec un intervalle de 0,5 à 17,7 mois), des estimations ponctuelles de l'EV dans les analyses par sous-groupes en fonction de l'âge, des comorbidités et de la fragilité, étaient généralement similaires à l'EV de la population totale sur la base de la population PPE (tableau 1).

Tableau 1 : Analyse supplémentaire de l'efficacité vaccinale (EV) de mRESVIA pour la prévention du premier épisode de MVRI due au VRS (avec 2 symptômes ou plus) entre 14 jours et 12 mois après l'injection, par sous-groupes (population d'efficacité per-protocole).

Sous-groupe	mRESVIA Cas, n/N*	Placebo Cas, n/N*	EV, % (IC à 95 %)
Globale	47/18 112	127/18 045	63,3 (48,7, 73,7)
Groupe d'âge			
60 à 69 ans	31/11 219	77/11 170	60,1 (39,5, 73,7)
70 à 79 ans	10/5 464	45/5 439	78,0 (56,3, 88,9)
≥ 80 ans	6/1 429	5/1 436	NA [†]
Comorbidités[‡]			
Aucune (0)	31/12 751	76/12 796	59,5 (38,5, 73,4)
Une ou plus (≥ 1)	16/5 361	51/5 249	69,3 (46,1, 82,5)
Fragilité			
En forme (0-3)	37/13 417	104/13 274	65,0 (49,0, 75,9)
Vulnérable/fragile (≥ 4)	9/3 817	17/3 884	46,5 (-20,0, 76,2)

* Basé sur le nombre de participants dans chaque sous-groupe. † NA = non applicable en raison du faible nombre de cas totaux enregistrés dans ce sous-groupe.

‡ Les comorbidités prises en compte dans cette analyse étaient les affections cardio-pulmonaires chroniques, y compris l'ICC, la BPCO, l'asthme et les affections respiratoires chroniques, ainsi que le diabète, les maladies hépatiques et rénales à un stade avancé.

La dyspnée étant associée à une maladie à VRS plus sévère, une analyse exploratoire a été réalisée. Au total, 54 cas de MVRI due au VRS avec dyspnée sont survenus : 43 dans le groupe placebo et 11 dans le groupe mRESVIA.

b Données pharmacocinétique

Sans objet

c Population cible, indication(s) et posologie

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.

L'utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.

d Avis de la HAS

Au terme de son évaluation, 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.

- **Service médical rendu (SMR)** modéré
- **ASMR** La Commission considère qu'en l'état actuel des données, mRESVIA n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V)

METHODOLOGIE DONNEES RECUEILLIES

a Données issues des bases de PV

Pas de données

b Du laboratoire

Pas de données

c Données de la littérature

d Autres

L'interrogation de la base de l'OMS, VigiLyze a été effectuée le 24/04/2025

RESULTATS

a Chiffres de vente - données d'exposition

NA

b Données en France

NA

c Données au niveau mondial

i Données générales du dernier PSUR

NA

ii VigiLyze

L'interrogation de la base mondiale de pharmacovigilance retrouve 3 cas non graves, survenus chez 2 femmes et 1 homme, 1 adulte de moins de 45 ans, 1 adulte entre 45 et 64 ans, 1 autre entre 65 et 75 ans. Ces cas rapportent des réactions locales et des erreurs d'administration.

Reported preferred terms (MedDRA)	Count
PT: Douleur au site d'injection	1
PT: Prurit au site d'injection	1
PT: Urticaire au site d'injection	1
PT: Gonflement au site d'injection	1
PT: Administration d'une dose incorrecte	1

PT: Produit administré à un patient d'âge inapproprié	1
PT: Erreur sur le produit administré	1

d Données de la littérature

Deux articles brossent le portrait comparé des 3 vaccins disponibles, ARESVY, ABRYSVO et mRESVIA [Anastassopoulou C, Medić S, Ferous S, Boufidou F, Tsakris A. *Development, Current Status, and Remaining Challenges for Respiratory Syncytial Virus Vaccines*. *Vaccines (Basel)*. 2025 Jan 21;13(2):97. doi: 10.3390/vaccines13020097. PMID: 40006644; PMCID: PMC11860200 ; Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, Ortega-Sanchez IR, Broder KR, Talbot HK, Long SS, Havers FP, Melgar M. *Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2024 Aug 15;73(32):696-702. doi: 10.15585/mmwr.mm7332e1. PMID: 39146277].

e PGR :

Risques importants et informations manquantes (source EMA)

Risques importants et informations manquantes	
Risques importants identifiés	Aucun
Risques potentiels importants	Myocardite/péricardite
Informations manquantes	Co-administration avec d'autres vaccins
	Utilisation chez des patients immunodéprimés
	Utilisation chez des patients souffrant de maladies auto-immunes ou inflammatoires
	Sécurité à long terme

f Situations particulières :

NA

DISCUSSION DES RESULTATS

NA

CONCLUSIONS DU CRPV

La poursuite du suivi semble souhaitable afin de préciser le profil de sécurité de ce vaccin.

VI. CONCLUSION GENERALE

A l'issue de la campagne de vaccination 2024-2025 contre le VRS, il n'y a pas, avec les vaccins AREXVY ou ABRYSV0, d'élément de sécurité émanant des cas rapportés en France de nature à remettre en question le bénéfice de la vaccination dans les populations concernées respectives.

Cependant, pour ABRYSV0, on note un nombre relativement important de troubles du travail (accouchements prématurés, menaces d'accouchements prématurés, contractions utérines) pour lesquels les données de pharmacovigilance ne permettent pas de tirer davantage de conclusions à ce jour et qui nécessitent d'être évalués au travers de cas de pharmacovigilance détaillés et d'études spécifiques.

On relève par ailleurs avec ces deux vaccins un signal fort, de risque élevé compte-tenu des populations concernées, quant aux erreurs médicamenteuses qui trahit une méconnaissance des populations ciblées par ces vaccins et justifierait une communication renforcée auprès des professionnels de santé lors de l'initiation de la prochaine campagne de vaccination pour rappeler la place de ces vaccins et l'absence d'indication à ce jour en pédiatrie.

Les expositions professionnelles nombreuses au cours suivi et potentiellement responsables de sous-dosages nécessitent une surveillance renforcée.

Compte-tenu de ces éléments, du caractère récent de ces vaccins, des particularités des populations cibles et de l'extension des indications AMM d'ABRYSV0, le CRPV propose la poursuite du suivi de pharmacovigilance de ces vaccins.

Force du signal	Problématique	Risque
ABRYSV0		
Signaux forts	Administration aux nouveau-nés/ nourrissons	Elevé
Effets/situations particulières à surveiller	Menace d'accouchement prématuré / accouchement prématuré	
	Problème d'utilisation du produit / exposition professionnelle et risque de sous-dosage	
AREXVY		
Signaux forts	Administration aux nouveau-nés/ nourrissons, femmes enceintes	Elevé

VII. ANNEXES

VIII. CHIFFRES DE VENTE EN FRANCE

a ABRYSVO

La distribution cumulative estimée des unités d'Abrysvo pour la période du 23 août 2023 au 28 février 2025 en France est de [REDACTED] doses.

Taux de notification cas graves pour 100000 patients : [REDACTED]

b AREXVY

Depuis septembre 2023 : [REDACTED] doses distribuées

Taux de notification cas graves [REDACTED]

IX. PSUR DONNEES D'EXPOSITION

a ABRYSVO

Exposition

Sur la période du 3^e PSUR, on estime que [REDACTED] personnes ont participé à des essais cliniques menés à l'initiative de promoteurs dans le monde entier. Dans les essais cliniques dont l'insu a été levé, [REDACTED] participants ont été exposés au vaccin ABRYSVO ; [REDACTED] nourrissons ont été exposés au vaccin par le biais de l'immunisation maternelle. ABRYSVO est également utilisé dans d'autres programmes de développement clinique de Pfizer pour un total de [REDACTED] participants.

L'exposition cumulée après commercialisation, basée sur la distribution d'unités mondiales, de la commercialisation jusqu'au 30 Novembre 2024 est estimée à [REDACTED] doses.

b AREXVY

Exposition :

- Au cours des essais cliniques cumulées : [REDACTED] personnes
- Post AMM : [REDACTED] doses.

X. RCP

a ABRYSVO



2024 OCTOBRE 11
abrysvo-epar-produ

b AREXVY



arexvy-epar-product-information_fr le 2

c mRESVIA



2024 Octobre 11
mresvia-epar-product-information_fr le 2

XI. REFERENCES

1. Rima, B.; Collins, P.; Easton, A.; Fouchier, R.; Kurath, G.; Lamb, R.A.; Lee, B.; Maisner, A.; Rota, P.; Wang, L.; et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Pneumoviridae. *J. Gen. Virol.* 2017, 98, 2912–2913
2. Ruckwardt, T.J. The road to approved vaccines for respiratory syncytial virus. *NPJ Vaccines* 2023, 8, 138
3. Li, Y.; Wang, X.; Blau, D.M.; Caballero, M.T.; Feikin, D.R.; Gill, C.J.; Madhi, S.A.; Omer, S.B.; Simões, E.A.F.; Campbell, H.; et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: A systematic analysis. *Lancet* 2022, 399, 2047–2064
4. Anastassopoulou C, Medić S, Ferous S, Boufidou F, Tsakris A. Development, Current Status, and Remaining Challenges for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. *Vaccines (Basel)*. 2025 Jan 21;13(2):97. doi: 10.3390/vaccines13020097. PMID: 40006644; PMCID: PMC11860200
5. Mahase E. FDA pauses all infant RSV vaccine trials after rise in severe illnesses. *BMJ*. 2024 Dec 23;387:q2852. doi: 10.1136/bmj.q2852. PMID: 39725458
6. EMA consultée le 09/04/2025 https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_fr.pdf
7. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, Sholle E, Osborne LM, Lipkind HS. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024 Jul 1;7(7):e2419268. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.19268. PMID: 38976271; PMCID: PMC11231799
8. Alami A, Pérez-Lloret S, Mattison DR. Safety surveillance of respiratory syncytial virus (RSV) vaccine among pregnant individuals: a real-world pharmacovigilance study using the Vaccine Adverse Event Reporting System. *BMJ Open*. 2025 Apr 5;15(4):e087850. doi: 10.1136/bmjopen-2024-087850. PMID: 40187782; PMCID: PMC11973799.
9. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:1115–22
10. Bertin B, Grenet G, Pizzoglio-Billaudaz V, Lepelley M, Atzenhoffer M, Vial T. Vaccines and Bell's palsy: A narrative review. *Thérapie*. 2023 May-Jun;78(3):279-292. doi: 10.1016/j.therap.2022.07.009. Epub 2022 Aug 1. PMID: 36038397; PMCID: PMC9341208.
11. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med* 2024;390:1009–21. doi:10.1056/NEJMoa2305478

12. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, Baker J, Pérez Marc G, Radley D, Shittu E, Glanternik J, Snaggs H, Baber J, Zachariah P, Barnabas SL, Fausett M, Adam T, Perreras N, Van Houten MA, Kantele A, Huang LM, Bont LJ, Otsuki T, Vargas SL, Gullam J, Tapiero B, Stein RT, Polack FP, Zar HJ, Staerke NB, Duron Padilla M, Richmond PC, Koury K, Schneider K, Kalinina EV, Cooper D, Jansen KU, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1451-1464. doi: 10.1056/NEJMoa2216480. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018474.
13. Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, Sarwar UN, Shittu E, Llapur C, Pérez Marc G, Maldonado Y, Kachikis A, Zar HJ, Swanson KA, Lino MM, Anderson AS, Gurtman A, Munjal I. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol.* 2025 Feb 1;145(2):147-156. doi: 10.1097/AOG.0000000000005817. Epub 2025 Jan 2. PMID: 39746206; PMCID: PMC11731028.
14. phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, Wildenbeest JG, Bloemenkamp KW. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024 May 2;5(5):CD015134. doi: 10.1002/14651858.CD015134.pub2. PMID: 38695784; PMCID: PMC11064886.
15. https://catalogues.ema.europa.eu/system/files/2024-05/C3671027_RSV%20VACCINE%20FINAL%20PROTOCOL%20V1.0_15MAR2024.pdf
16. <https://www.drees.solidarites-sante.gouv.fr/communiqué-de-presse/indicateurs-de-sante-perinatale-2020-nombre-de-naissances-age-des-meres>
17. Janas, Anna ^{M.a} ; Barry, Megan ^b ; Lee, Sarah ^c .Épidémiologie, causes et morbidités des accidents vasculaires cérébraux chez les jeunes. *Opinion actuelle en pédiatrie* 35(6) : p. 641-647, décembre 2023. | DOI : 10.1097/MOP.0000000000001294
18. SFAR - Le Congrès Conférence d'essentiel © 2018 – SFAR
19. <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-1-janvier-2025>
20. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_fr.pdf
21. J Morse-Brady J, Marie Hart A. Prevalence and types of vaccination errors from 2009 to 2018: A systematic review of the medical literature. *Vaccine.* 2020 Feb 11;38(7):1623-9.
22. Boytchev H. RSV vaccines administered in error to infants and pregnant people, CDC reports. *BMJ.* 2024 Jan 29;384:q236. doi: 10.1136/bmj.q236. PMID: 38286481
23. Moro et al. Moro PL, Scheffey A, Gallego R, et al. Incorrect Administration of Adult RSV Vaccines to Young Children. *Pediatrics.* 2024 Jun 01;153(6)
24. Britton A, Roper LE, Kotton CN, Hutton DW, Fleming-Dutra KE, Godfrey M, Ortega-Sanchez IR, Broder KR, Talbot HK, Long SS, Havers FP, Melgar M. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Aug 15;73(32):696-702. doi: 10.15585/mmwr.mm7332e1. PMID: 39146277
25. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_fr.pdf