

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Réévaluation à la demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 15 juillet 2026

- Virus respiratoire syncytial
- Nouveau-né et nourrisson
- Secteurs : Ville et Hôpital

Synthèse de l'avis

Avis favorable au maintien du remboursement dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez :

- Les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS ;
- Les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS (voir section 5.1 du RCP).

BEYFORTUS doit être utilisé conformément aux recommandations officielles.

Place dans la
stratégie thé-
rapeutique

→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) conserve sa place comme option thérapeutique de première intention dans la **prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab**, au cours de leur première saison de circulation du VRS. Les facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé comprennent des critères de vulnérabilité et environnementaux tels que définis par les recommandations nationales.

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) conserve sa place comme option thérapeutique de première intention en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la **prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab**, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;

	Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
Service médical rendu (SMR)	➔ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) IMPORTANT dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. ➔ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM IMPORTANT dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS : – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ; – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	➔ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) Compte tenu : – du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ; – des données déjà prises en compte par la Commission de la Transparence (avis de la CT du 19 juillet 2023 et du 23 octobre 2024) : • la démonstration d'une supériorité du nirsévimab (BEYFORTUS) par rapport au placebo chez des sujets à faible risque, en termes de réduction de l'incidence des IVRI-VRS dans les 150 jours suivant l'administration, avec une réduction relative du risque statistiquement significative dans les études de phase IIb (2,6 % versus 9,5 %, soit une RRR versus placebo = 70,1 % [52,3 ; 81,2], et de phase III MELODY (1,2 % versus 5,0 % (25/496), RRR versus placebo = 74,5 % [49,6 ; 87,1]) ; • un effet attendu sur les hospitalisations liées au VRS mais avec des résultats hétérogènes (significatif en phase IIb, non significatif dans MELODY) ; • le résultat de l'étude pragmatique HARMONIE, en ouvert, sur l'incidence des hospitalisations versus sans intervention (0,3 % versus 1,6 %, RRR = 84,0 % [69,5 ; 92,4]), $p < 0,0001$; • un profil de tolérance du nirsévimab (BEYFORTUS) marqué par des événements indésirables (EI) majoritairement de grade 1–2 (légers à modérés), de type infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites, pyrexies ou gastroentérites, et des EI d'intérêt particulier tels que des éruptions cutanées rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen à ce jour ; • l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du nirsévimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;

- la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ;
- des données observationnelles françaises (études cas-témoins), suggérant une réduction relative du risque d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS comprise entre 73 % [61 ; 84] et 83,0 % [73,4 ; 89,2] en faveur du nirsévimab (étude de l'Institut Pasteur et ENVIE) et une réduction relative du risque de cas de bronchiolite à VRS admis en unité de soins intensifs de 75,9 % [48,5 ; 88,7] (étude de Santé Publique France) ;
- des nouvelles données observationnelles françaises issues du Système National des Données de Santé (SNDS), suggérant une différence sur les hospitalisations pour IVRI-VRS en faveur du BEYFORTUS (nirsévimab) *versus* ABRYSCO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec une réduction relative du risque de 22 % dans l'étude Valtuille 2026, et de 26 % dans l'étude EPI-PHARE – Jabagi 2026 ; bien que faible en termes de réduction absolue du risque dans les deux études, respectivement de -0,13 % et de -0,3 % ;
- de l'absence de données robustes portant sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
- du manque de recul sur l'impact à long terme (sur plusieurs saisons) concernant l'évolution des infections des voies respiratoires dans les populations traitées lors de leurs premières années de vie, et la réduction des complications liées au VRS ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prévention IVRI-VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons ;
- des données déjà examinées par la Commission de la Transparence (avis de la CT du 19 juillet 2023 et du 23 octobre 2024) :
 - l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du nirsévimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
 - les données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude MEDLEY dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;
 - l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
 - le profil de tolérance du nirsévimab, après une première et/ou une deuxième saison d'exposition au VRS, considéré comme acceptable et comparable à celui du palivizumab ; les effets indésirables étaient majoritairement de grade 1–2 (légers à modérés), principalement infections ORL, rhinopharyngite, fièvre et gastroentérite, avec des éruptions cutanées conformes au RCP ; avec cependant, une fréquence plus élevée d'EI graves dans les groupes

	exposés au nirsévimab : 12,8 % (NIRS/NIRS) et 10,0 % (PALI/NIRS) versus 4,8 % (PALI/PALI) dans l'étude MEDLEY ; • l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ; • l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du nirsévimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ; • la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ; – de l'absence de nouvelles données permettant d'étayer un impact dans cette population d'intérêt ; la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) n'apporte pas une amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS.
Population cible	Les nouvelles données d'utilisation dans le cadre de la réévaluation de BEYFORTUS (nirsévimab) ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissance chaque année.
Demande de données	La Commission souhaite la poursuite pour les prochaines saisons épidémiques au VRS d'une documentation des échecs liés au BEYFORTUS (nirsévimab) notamment chez les enfants ayant reçu cette prophylaxie et admis dans les services d'urgences en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures, ainsi qu'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes) par l'intermédiaire du réseau sentinelle des bronchiolites. La Commission demande la transmission, dès leur publication, des données de suivi du groupement EPI-PHARE en cours d'actualisation, ainsi que de toute nouvelle donnée relative à l'efficacité, à la tolérance et à l'émergence de résistances. La Commission envisagera la révision de ses avis selon les résultats de ces études.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	8
2.1 Rappel des généralités sur la maladie	8
2.2 Prise en charge actuelle	12
2.3 Couverture du besoin médical	16
3. Synthèse des données	17
3.1 Données disponibles	17
3.2 Synthèse des données d'efficacité	17
3.3 Profil de tolérance	30
3.4 Résistance antivirale	36
3.5 Modification du parcours de soins	37
3.6 Programme d'études	38
4. Discussion	38
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	40
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ^{3,4}	40
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	41
5.3 Service Médical Rendu	42
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	44
5.5 Population cible	46
5.6 Autres recommandations de la Commission	46

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

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

© Haute Autorité de santé – Juillet 2026

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Réévaluation à la demande de la CT
Précisions	Suite à la publication, le 22 décembre 2025, du rapport EPI-PHARE « Efficacité comparative de l'immunisation des nourrissons par le nirsévimab (BEYFORTUS) par rapport à la vaccination maternelle par le vaccin RSVpreF (ABRYSVO) contre les hospitalisations liées au virus respiratoire syncytial (VRS) », la Commission de la Transparence s'est autosaisie pour réévaluer les traitements préventifs contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial disponibles.
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez : Les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS ; Les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS (voir section 5.1 du RCP). BEYFORTUS doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. »
DCI (code ATC) Présentations concernées	nirsévimab (J06BD08) BEYFORTUS 50 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL (CIP : 34009 302 685 8 2) – 1 seringue préremplie en verre de 0,5 mL + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 685 9 9) BEYFORTUS 100 mg, solution injectable en seringue préremplie – 1 seringue préremplie en verre de 1 mL (CIP : 34009 302 686 1 2) – 1 seringue préremplie en verre de 1 mL + 2 aiguilles (CIP : 34009 302 686 3 6)
Listes concernées	Sécurité Sociale (article L.162-17 du CSS) Collectivités (article L.5123-2 du CSP)
Laboratoire	Sanofi Winthrop Industrie
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31 octobre 2022 Date des rectificatifs et teneur : – 1^{er} août 2024 : Extension d'indication dans la prophylaxie des enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.
Conditions et statuts	Conditions de prescription et de délivrance – Liste I
Posologie dans l'indication évaluée	Aucune modification du RCP concernant la posologie n'a été apportée depuis la dernière évaluation de la Commission de la Transparence. Nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est < 5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est ≥ 5 kg.

	BEYFORTUS doit être administré dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS. Pour les nourrissons nés en dehors de la saison, BEYFORTUS doit être administré idéalement avant la saison d'épidémie à VRS. Enfants qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS La dose recommandée est une dose unique de 200 mg administrée en deux injections intramusculaires (2 x 100 mg). BEYFORTUS doit être administré idéalement avant le début de la deuxième saison d'épidémie à VRS. <i>Cas particulier des nourrissons de faibles poids (entre 1,0 et 1,6 kg), nourrissons extrêmement prématurés (âge gestationnel < 29 semaines) ou nourrissons devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, se référer au RCP pour plus de précisions.</i>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1κ dirigé contre la protéine F du VRS en conformation préfusion, qui a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie sérique.
Mécanisme d'action	Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1κ dirigé contre la protéine F du VRS en conformation préfusion, qui a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie sérique. Le nirsévimab se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de préfusion avec des constantes de dissociation $K_D = 0,12 \text{ nM}$ et $K_D = 1,22 \text{ nM}$ respectivement pour les sous-types A et B du VRS. Le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule.
Information au niveau international	Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier : Pour l'Europe : – Royaume-Uni : prise en charge aux enfants à plus haut risques et prématurés (<32SA), – Allemagne : prise en charge dans la population de l'AMM, – Pays-Bas : prise en charge dans la population de l'AMM, – Belgique : prise en charge dans la population de l'AMM, – Espagne : prise en charge dans la population de l'AMM, – Italie : prise en charge dans la population de l'AMM, – Irlande : prise en charge dans la population de l'AMM. Pour les Etats-Unis : la FDA a octroyé une AMM le 17 juillet 2023 dans l'indication suivante : « BEYFORTUS is indicated for the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease in: – Neonates and infants born during or entering their first RSV season – Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season. »
Rappel des évaluations précédentes	En date du 19 juillet 2023, la CT a rendu un avis favorable au remboursement de BEYFORTUS (nirsévimab) dans l'indication suivante « la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. » La CT lui a octroyé :

	– Dans la population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l’AMM Un SMR faible au même titre que SYNAGIS (palivizumab), un ISP et une ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d’infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. – Dans la population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) Un SMR modéré, un ISP et une ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. En date du 23 octobre 2024, dans le cadre d’une extension d’indication chez les nourrissons exposés lors de la deuxième saison et d’une réévaluation, la CT lui a octroyé : – Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) Un SMR modéré, un ISP et une ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. – Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l’AMM Un SMR modéré, un ISP et une ASMR IV dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d’infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS : – Enfants nés à 35 semaines d’âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l’épidémie saisonnière à VRS ; – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – Enfants de moins de 2 ans atteints d’une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d’évaluation : • Date d’examen : 3 juin 2026. • Date d’adoption : 24 juin 2026. • Date d’audition du laboratoire et d’adoption de l’avis définitif : 15 juillet 2026. – Contributions de parties prenantes : Oui. – Expertise externe : Oui.

2. Environnement médical

2.1 Rappel des généralités sur la maladie

Description de la maladie Erreur ! Signet non défini.

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus de la famille des Paramyxoviridae (genre *Orthopneumovirus*) avec un tropisme pulmonaire et des voies respiratoires. C’est un virus à ARN monocaténaire de polarité négative, à capsid à symétrie hélicoïdale et enveloppé. Il s’agit d’un virus saisonnier avec deux sérotypes (VRS A et VRS B) qui peuvent être présents au cours d’une même saison épidémique

ou en alternance. Ce virus est constitué de 11 glycoprotéines virales dont les glycoprotéines de l'enveloppe virale G (protéine d'attachement) et F (protéine de fusion) qui sont nécessaires à la liaison du virus à l'épithélium respiratoire et à l'infection des cellules respiratoires. La variabilité de la protéine G détermine le sérotype A ou B du VRS, alors que la protéine F est largement conservée entre les sérotypes.

L'infection à VRS touche principalement les enfants âgés de moins de 2 ans et peut se traduire par une bronchiolite (induite à hauteur de 80 % par le VRS). Son évolution est en général spontanément favorable. Chez l'adulte, l'infection à VRS est rare, bénigne (sauf chez le sujet âgé), elle est responsable d'une rhinite ou d'un syndrome pseudo-grippal.

Le VRS est très contagieux et se transmet par la salive, les éternuements, la toux et par les mains. Ce virus se retrouve aussi sur des objets souillés tels que les jouets, les tétines, les "doudous". Le délai d'incubation du virus est généralement de 2 à 8 jours.

Les symptômes fréquemment retrouvés chez les enfants atteints du VRS sont communs à ceux d'un rhume et peuvent comprendre la toux, l'écoulement nasal, la fièvre, une diminution de l'appétit et l'irritabilité.

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

Erreur ! Signet non défini.

Une des complications survenant chez les jeunes nourrissons et les nouveau-nés est une bronchiolite aiguë. En cas de bronchiolite, la principale mesure à prendre à domicile est la surveillance du nourrisson (notamment durant les 48 premières heures suivant le début des symptômes respiratoires) par l'entourage pour détecter d'éventuels signes de gravité qui nécessiteraient une hospitalisation.

Les signes et symptômes débutants de la bronchiolite sont ceux d'une infection des voies respiratoires supérieures : toux, rhinorrhée, fièvre légère, fatigue, baisse de l'alimentation. Puis survient une atteinte des voies respiratoires inférieures avec une toux creuse, une respiration sifflante (couramment appelée *wheezing*), une augmentation de la fréquence respiratoire, une tachypnée, une tachycardie, un tirage intercostal et des battements des ailes du nez. De plus, des sibilants peuvent être entendus à l'auscultation pulmonaire. Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en 8-10 jours, mais une toux résiduelle peut persister une quinzaine de jours avant de disparaître. Malgré des symptômes souvent impressionnants, la bronchiolite est une maladie le plus souvent bénigne. Cependant, certains enfants sont susceptibles de contracter une bronchiolite grave justifiant une hospitalisation, en particulier les enfants âgés de moins de deux ans et qui présentent une condition de santé particulière, telle qu'une cardiopathie congénitale, un déficit immunitaire ou une maladie pulmonaire, ainsi que les enfants âgés de moins d'un an, nés prématurément.

Dans de rares cas, une surinfection bactérienne peut survenir. Elle se manifeste par l'apparition ou la reprise d'une fièvre ou par une aggravation de l'état général ou respiratoire.

Si le VRS est bien connu en tant qu'agent étiologique majeur dans les bronchiolites de l'enfant, il faut souligner qu'il n'entraîne néanmoins pas nécessairement un tableau de bronchiolite chez l'enfant, et qu'il peut être présent sans caractère de gravité en se manifestant notamment par une otite ou laryngite.

L'immunité conférée lors d'une première infection par le VRS est faible et les réinfections lors d'une nouvelle épidémie sont fréquentes.

Épidémiologie¹

En France, le VRS circule de façon élevée et la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans, soit environ 480 000 cas par an. Les épidémies de bronchiolite représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie.

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

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

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

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

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

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

Concernant les urgences et hospitalisations, la part des passages aux urgences pour bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans est restée élevée mais inférieure à celle des saisons précédentes, avec notamment 13,7 % en semaine 47 (mi-novembre 2024) de passages aux urgences pour bronchiolite

¹ HAS. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. 6 juin 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/autorite-de-sante/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes) [Consulté le 26/07/2024].

parmi l'ensemble des passages aux urgences, 15,7 % en semaine 50 (mi-décembre 2024) au pic de l'épidémie, et 8,5 % en semaine 02 (mi-janvier 2025) lors de la dernière semaine d'épidémie.

Les hospitalisations après passage aux urgences ont suivi une dynamique similaire. La part des hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences parmi l'ensemble des hospitalisations pour les enfants de moins de 2 ans, était de 27,0 % en semaine 47, de 31,8 % en semaine 50 et de 19,3 % en semaine 02 (mi-janvier 2025). Chez les nourrissons de 3 mois et plus, les hospitalisations sont restées dans les valeurs basses observées avant la pandémie du SARS-Cov-2.

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

Selon Santé Publique France, la dynamique de l'épidémie au cours de la saison 2024-2025 était globalement comparable à celle observée lors des saisons précédant la pandémie de COVID-19 (saisons 2015-2016 à 2019-2020)². En termes d'intensité en médecine de ville et en milieu hospitalier, l'épidémie de bronchiolite est restée cette saison 2025-2026 à des niveaux faibles et inférieurs à ceux des épidémies des saisons historiques (saison 2020-2021 exclue), que soient pris en comparaison les saisons précédant la pandémie due à la COVID-19 (2015-2020) ou celles suivant la saison d'émergence de la COVID-19 (2021-2024).

Tableau 1. Parts de la bronchiolite parmi les passages aux urgences et les d'hospitalisations après passages aux urgences, saisons 2022-2023 à 2024-2025^{3,4} - Données du réseau OSCOUR, bilans des saisons 2022-2023, 2023-2024, 2024-2025, publiés par Santé Publique France

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

² Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2024-2025. (2025). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2024-2025>.

³ Santé Publique France. Bulletin épidémiologique bronchiolite. Bilan de la surveillance 2022-2023. (2023). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-bronchiolite.-bilan-de-la-surveillance-2022-2023>.

⁴ Santé Publique France. Infections respiratoires aiguës (grippe, bronchiolite, COVID-19). Bilan de la saison 2023-2024. (2024). Disponible en ligne: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/grippe/documents/bulletin-national/infections-respiratoires-aigues-grippe-bronchiolite-covid-19.-bilan-de-la-saison-2023-2024>.

2.2 Prise en charge actuelle^{5,6}

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

La prise en charge de la bronchiolite aiguë se fonde sur l'évaluation initiale de l'état général et l'examen clinique du nourrisson. Lors de l'examen du nourrisson, le médecin procède d'abord à la libération des voies supérieures (ex : désobstruction rhinopharyngée (DRP)), puis il évalue son état général et recherche des modifications du comportement.

Trois niveaux de gravité (légère, modérée, grave) sont définis afin d'orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier (Tableau 2).

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

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

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

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

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

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

⁵ HAS. Prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/ga/guide/Prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois) [Consulté le 23/08/2023].

⁶ HAS. Nirsévimab (BEYFORTUS) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - Nirsévimab \(Beyfortus®\) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial \(VRS\) chez les nouveau-nés et les nourrissons \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/ga/guide/Nirsevimab-Beyfortus-dans-la-prevention-des-bronchiolites-a-virus-respiratoire-syncytial-VRS-chez-les-nouveaux-nés-et-les-nourrissons) [Consulté le 23/08/2023].

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

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

- Prématurité < 36 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Age < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) ;
- Des comorbidités :
 - Dysplasie broncho-pulmonaire,
 - Ventilation néonatale prolongée,
 - Cardiopathie congénitale avec shunt non opérée (hémodynamiquement significative),
 - Déficits immunitaires,
 - Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (maladies neuro musculaires, polyhandicaps, trisomie 21, etc.),
 - Enfants présentant une indication de traitement par palivizumab (SYNAGIS) ;

➔ **Les critères environnementaux sont :**

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

Prise en charge des formes cliniques légères

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

Prise en charge des formes cliniques modérées

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

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

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

- ➔ Les formes modérées relevant d'une oxygénothérapie (SpO2 < 92%) et/ou nécessitant un support nutritionnel (diminution d'au moins 50 % des apports habituels sur 3 prises successives) ;
- ➔ Les formes modérées associées à un des critères de vulnérabilité suivants :
 - âge < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) (grade B),

- cardiopathie congénitale avec shunt, pathologie neuromusculaire, polyhandicap, déficit immunitaire,
- contexte médico-socio-économique ou de recours aux soins ne permettant pas un retour à domicile.

Prise en charge des formes cliniques graves

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

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

- ➔ la constatation d'apnée(s) ;
- ➔ l'épuisement respiratoire évalué sur la clinique, la capnie (≥ 46 -50 mm Hg) et le pH ($\leq 7,34$) ;
- ➔ une augmentation rapide des besoins en oxygène.

Prise en charge préventive

La prévention des infections à VRS repose en premier lieu sur des mesures barrière de prévention non médicamenteuses, propres à toutes les maladies virales respiratoires, à adopter par tous les adultes et jeunes enfants entourant les nourrissons afin de limiter la transmission du VRS en période épidémique :

- Se laver les mains avant et après contact avec le bébé (notamment au moment du change, de la tétée, du biberon ou du repas) ;
- Limiter les visites au cercle des adultes très proches et non malades, pas de bisous, ni de passage de bras en bras, pas de visite de jeunes enfants avant l'âge de 3 mois ;
- Eviter les lieux très fréquentés et clos (comme les supermarchés, les restaurants ou les transports en commun, surtout si l'enfant a moins de 3 mois) ;
- Aérer quotidiennement au moins 10 minutes par jour le lieu de vie de l'enfant, en particulier dans la chambre où il dort et éviter de fumer à l'intérieur du domicile, en particulier dans la chambre de l'enfant ;
- Porter un masque pour un adulte porteur d'une maladie virale respiratoire.

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

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

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

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

Immunisation passive par anticorps monoclonaux	Vaccination maternelle
Cette stratégie d’immunisation consiste en l’administration d’un anticorps monoclonal ciblant la protéine de fusion (F) du VRS. En se fixant à cette protéine, l’anticorps inhibe la fusion membranaire, empêchant l’entrée du VRS dans les cellules. Le nourrisson ne fabrique pas d’anticorps mais reste protégé contre le VRS pour une durée minimale de 5 mois, grâce à la longue demi-vie sanguine des anticorps monoclonaux.	Cette stratégie d’immunisation consiste en l’administration à la mère d’une souche inactivée contenant l’antigène de la protéine F du VRS, entre la 32ème et la 36ème semaine d’aménorrhée d’après les recommandations vaccinales en vigueur. Le vaccin permet à la mère de déclencher sa réponse immunitaire et de fabriquer des anticorps ciblant la protéine F du VRS qui seront transmis au nourrisson par voie transplacentaire. La protection du nouveau-né est maximale au moment de la naissance puis diminue entre 3 et 6 mois.
SYNAGIS (palivizumab) est le premier anticorps monoclonal développé pour la prévention des infections à VRS. Il est recommandé uniquement chez les nouveau-nés et nourrissons à risque accru d’infection sévère à VRS, pendant leur première saison de VRS.	ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial, bivalent, recombinant) est à ce jour le seul vaccin maternel, développé pour la prévention des infections à VRS. Il permet la protection de tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS.
BEYFORTUS (nirxévimab) est le deuxième anticorps monoclonal développé dans cette indication. Il est recommandé pour tous les nouveau-nés et nourrissons pendant leur première saison de VRS, ainsi que chez les enfants jusqu’à l’âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.	

Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre de l’évaluation

➔ Traitements médicamenteux

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

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

NOM (DCI) Laboratoire	Indication de l’AMM	Date de l’avis	SMR	ASMR
Vaccin				
ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) Pfizer	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.	10/07/2024 Inscription	Modéré (ISP)	ASMR IV dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu’à l’âge de 6 mois à la suite de l’immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d’aménorrhée.
	L’immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons, de la naissance jusqu’à l’âge de 6 mois, contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS). Voir rubriques 4.2 et 5.1 du RCP. L’utilisation de ce vaccin doit être conforme aux recommandations officielles.	03/06/2026 Réévaluation	Important (ISP)	ASMR IV dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nourrissons de la naissance jusqu’à l’âge de 6 mois à la suite de l’immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d’aménorrhée.
Anticorps monoclonal				

SYNAGIS (palivizumab) AstraZeneca AB	SYNAGIS est indiqué pour la prévention des infections respiratoires basses graves, dues au virus respiratoire syncytial (VRS), nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS : – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique.	19/12/2007 Réévaluation	Faible (ISP)	ASMR IV dans la stratégie de prise en charge : – des enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénéodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale ; – des enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risques particuliers du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénéodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ; – des enfants âgés de moins de deux ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de Cardiologie pédiatrique de la Société Française de Cardiologie.
ENFLONISIA (clesrovimab) Laboratoire MSD France	ENFLONISIA (clesrovimab) est indiqué pour la prévention infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. ENFLONISIA (clesrovimab) doit être utilisé selon les recommandations officielles en vigueur.	Inscription : 03/06/2026	Important ISP	ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab) (1ère saison)
			Important ISP	ASMR IV dans la prévention (1ère saison)

➔ Traitements non-médicamenteux

Selon Santé Publique France, des mesures préventives telles que des mesures d'hygiène simples sont envisageables pour réduire le fardeau de cette maladie (gestes barrières, lavage des mains fréquent, port du masque, aération des locaux, lavage des jouets et objets autour de l'enfant, ...)⁷. Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des nourrissons les plus jeunes et les plus fragiles.

2.3 Couverture du besoin médical

Compte tenu du caractère parfois grave du VRS, de sa contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, en particulier sur les unités de soins intensifs, il existe un besoin médical important à disposer de médicaments efficaces et bien tolérés dans la prévention des infections

⁷ Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Disponible en ligne : [Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge \(santepubliquefrance.fr\)](https://www.santepubliquefrance.fr/fr/Épidémie-de-bronchiolite-en-France-rappel-des-recommandations-de-prévention-et-de-prise-en-charge) [Consulté le 26/07/2024].

des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

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

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

A l'appui de la réévaluation, le laboratoire a soumis des nouvelles données concernant :

- Les données de l'étude clinique randomisée pragmatique européenne de phase IIIb (**HARMONIE**) poursuivie jusqu'à 2 ans de suivi post-administration pour les participants britanniques ayant à nouveau donné leur consentement, principalement pour évaluer la tolérance du nirsévimab à plus long terme ;
- Une **méta-analyse d'études observationnelles (Sumsuzzman)**⁸, conduites dans 5 pays dont la France, visant à évaluer l'efficacité en vie réelle du nirsévimab sur la réduction des hospitalisations liées au VRS, des admissions en soins intensifs et des IVRI associées au VRS chez les nourrissons âgés ≤ 12 mois nés en bonne santé ou présentant des facteurs de risque de maladie grave ;
- Les **résultats finaux de l'étude observationnelle nationale POLYRES pendant la saison 2024-2025** réalisée par l'APHP, visant à évaluer la caractérisation génotypique et phénotypique du VRS dans le contexte d'une utilisation généralisée du nirsévimab chez les nourrissons entrant dans leur première saison à VRS traités ou non par nirsévimab ; les résultats ne seront pas détaillés dans les données d'efficacité de l'avis ;
- La publication relative à l'étude de **cohorte rétrospective**⁹ utilisant les données du SNDS et ayant inclus 164 140 nourrissons entre le 1er septembre 2024 et le 28 février 2025, ayant reçu soit le nirsévimab à la naissance, soit étant nés de mères vaccinées par le RSVpreF entre 28 et 36 semaines de gestation.
- Des **études observationnelles** (cf. tableau ci-dessous).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel des données déjà examinées par la CT

3.2.1.1 Dans la population non éligible au SYNAGIS (Palivizumab)

Synthèse des données initiales lors de l'examen de 2023

L'examen initial de BEYFORTUS (nirsévimab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS a mis en évidence :

- une quantité d'effet du nirsévimab sur la réduction de l'incidence des IVRI associées au VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et des nourrissons à

⁸ Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. 1 juin 2025;9(6):393-403. doi:10.1016/S2352-4642(25)00093-8 PubMed PMID: 40319903.

⁹ Valtuille Z et al. Effectiveness of nirsevimab immunisation after birth versus RSVpreF maternal vaccination in preventing RSV-related hospitalisations in infants: a population-based retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health 2026; doi:10.1016/S2352-4642(26)00075-1.

faible risque d'infection grave à VRS (absence de comorbidités telles que les déficits immunitaires et non-éligibilité au palivizumab, critères de non-inclusion des études cliniques) qui a été statistiquement significative dans :

- **l'étude de phase IIb (D5290C00003 - NCT02878330)¹⁰** chez des nourrissons, en bonne santé, nés prématurés (AG $\geq$ 29 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (hémisphères nord et sud), d'une durée de 361 jours, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) associées au VRS : 2,6 % (25/969) versus placebo 9,5 % (46/484), soit une réduction relative du risque (RRR) de 70,1 % [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$,
- **l'étude de phase III (MELODY - NCT03979313)¹¹** : chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG $\geq$ 35 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (hémisphères nord et sud), d'une durée de 510 jours, dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des IVRI associées au VRS ; 1,2 % (12/994) versus placebo 5,0 % (25/496), soit une RRR de 74,5 % [49,6 ; 87,1], $p < 0,001$;
- un profil de tolérance du nirsévimab acceptable marquée par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés) de type infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites, pyrexies ou gastroentérites, et des EI d'intérêt particulier, tels que des éruptions cutanées, rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen ;
- d'une demi-vie du nirsévimab permettant une durée de protection d'au moins 5 mois, administré avant le début de la saison d'épidémie à VRS, à l'aide d'une dose unique par voie intramusculaire ;
- un impact attendu sur la réduction relative du risque d'hospitalisation liée à une IVRI associée au VRS mais dont les résultats hétérogènes (significatifs ou non) reflètent des incertitudes sur ce critère d'intérêt clinique majeur, avec sur :
 - l'étude de phase IIb (D5290C00003) : 0,8 % (8/969) versus placebo 4,1 % (20/484), soit une RRR de 78,4 % [51,9 ; 90,3], $p = 0,0002$,
 - l'étude de phase III (MELODY) : 0,6 % (6/994) versus placebo 1,6 % (8/496), soit une RRR de 62,1 % [-8,6 ; 86,8], NS,
 - **l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (HARMONIE - NCT05437510)¹²** conduite chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG $\geq$ 29 semaines), non éligibles à l'administration du palivizumab au cours de leur première saison d'exposition au VRS, pragmatique, randomisée, en ouvert, multicentrique (hémisphère nord), d'une durée de 366 jours, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab par rapport à l'absence d'intervention en termes de prévention du risque d'hospitalisation due au VRS : 0,3 % (11/4 037) versus sans intervention 1,5 % (60/4 021), soit une RRR = 83,2 % [67,8 ; 92,0], $p < 0,0001$;
- des incertitudes sur la protection conférée par le nirsévimab au cours de la saison épidémique au VRS avec le risque d'apparition d'anticorps anti-médicament post-inclusion chez 5 à 6 %

¹⁰ Griffin MP et al; Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):415-425. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):698.

¹¹ Hammit LL et al. MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):837-846.

¹² Drysdale SB et al. HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435.

des sujets traités par nirsévimab notamment dans l'étude **MEDLEY - NCT03959488**¹³ **étude de phase II/III (MEDLEY, NCT03959488)**¹⁴ chez des nourrissons nés prématurés (AG ≤ 35 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS (cohorte prématurés) et des nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur première et deuxième saison d'exposition au VRS (cohorte CHD-CLD), contrôlée versus palivizumab, randomisée, en double aveugle, multicentrique (hémisphères nord et sud), d'une durée de 361 jours, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab avec une influence sur la pharmacocinétique du nirsévimab notamment entre les jours 151 et 361 post-administration ;

- un risque de résistance documenté par des données *in vitro* (culture cellulaire) soulignant que les variants recombinants du VRS de type A et B ayant une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient des substitutions associées à une résistance dans le domaine de liaison au nirsévimab (protéine F) et d'un risque de résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS ne peut être écartée selon des données cliniques.

Synthèse des données lors de la réévaluation et l'extension d'indication de 2024

L'analyse finale de l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (**HARMONIE**) a montré :

- une réduction relative du risque des hospitalisations liées à une IVRI associée au VRS au cours de la première saison d'exposition au VRS significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe sans intervention : 0,3 % (11/4 038) versus 1,6 % (64/4 019), soit une RRR (EV) de 84,0 % (IC_{95%} [69,5 ; 92,4], p <0,0001) ;
- une absence d'impact sur la réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI toute cause ou associée au VRS, entre le 181^{ème} et le 366^{ème} jours post-administration, suggérant une absence de protection du nourrisson par le nirsévimab au-delà de 6 mois post-administration ;
- un profil de tolérance cohérent avec les premières données rapportées.

3.2.1.2 Dans la population éligible au SYNAGIS (Palivizumab) selon l'AMM

Synthèse des données initiales lors de l'examen de 2023

L'examen initial de BEYFORTUS (nirsévimab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS avaient mis en évidence :

- l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du nirsévimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
- des données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude **MEDLEY** dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à risque élevé (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;

¹³ Domachowske J et al; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894.

¹⁴ Domachowske J et al; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894.

- l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à risque élevé d'infection grave par le VRS extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
- le profil de tolérance du nirsévimab qui semble comparable à celui du palivizumab malgré une incidence plus élevée dans le groupe nirsévimab (n = 614) que dans le groupe palivizumab (n = 304) d'événements indésirables graves (bronchiolites [11 cas versus 4 cas], bronchites [5 cas versus 2 cas], pneumonies [5 cas versus 1 cas], bronchiolites dues au VRS [4 cas versus 2 cas], infections virales des voies respiratoires supérieures [3 cas versus 1 cas]), de décès (5 décès versus 1 décès), des EI d'intérêt particulier rapportés uniquement dans le groupe nirsévimab (1 cas de thrombocytopénie induite par l'héparine, 1 cas de thrombocytopénie et 1 cas d'éruption maculo-papuleuse), ainsi que des EI de type hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie (18,1 % [111/614] versus 15,1 % [46/304] ;
- l'absence de données permettant d'étayer un éventuel impact de BEYFORTUS (nirsévimab) en termes de réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de mortalité ;
- la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ;
- de l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du nirsévimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants.

Synthèse des données lors de la réévaluation et l'extension d'indication de 2024

Les données ont mis en évidence :

- des données cliniques limitées par l'absence de cas rapportés d'IVRI associées au VRS ou d'hospitalisations dues au VRS confirmée par RT-PCR dans les groupes nirsévimab, 150 jours post-administration :
 - **une étude non comparative de phase II (MUSIC, NCT04484935)¹⁵**, chez 100 nourrissons immunodéprimés âgés de 24 mois ou moins au cours de leur première ou de leur deuxième saison d'exposition au VRS, non comparative, multicentrique (hémisphères nord et sud), d'une durée de 366 jours, dont l'objectif était d'évaluer la tolérance, la pharmacocinétique et la présence d'anticorps anti-médicament (ADA) et l'efficacité (critère exploratoire) d'une dose unique de nirsévimab ;
 - **une étude randomisée, contrôlée versus palivizumab, en double aveugle (résultats de la saison 2 de l'étude de phase II/III, MEDLEY)** dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab chez 262 nourrissons atteints d'une maladie pulmonaire chronique/cardiopathie congénitale ayant été inclus dès la 1ère saison de l'étude et traités au cours de la 2ème saison d'exposition au VRS ;
- un profil de tolérance du nirsévimab utilisé au cours d'une première et/ou une deuxième saison d'exposition au VRS qui a été jugé acceptable et marqué par des EI majoritairement de grade 1 (légers) ou 2 (modérés) de type infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, fièvre ou gastroentérite, et des EI d'intérêt particulier tels que des éruptions cutanées rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen. Cependant, dans l'étude MEDLEY les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes NIRS/NIRS et PALI/NIRS que dans le groupe PALI/PALI, respectivement : 12,8 % (23/180) versus 10,0 % (4/40) versus 4,8 % (2/42) ;

¹⁵ Domachowske J et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. Pediatrics. 2024 Oct 1;154(4):e2024066508.

- des incertitudes sur la protection conférée par le nirsévimab au cours de la deuxième saison épidémique au VRS en lien avec le risque d'apparition d'anticorps anti-médicament post-administration (développés chez 6 à 11 % des sujets traités par nirsévimab dans les études MEDLEY et MUSIC) avec une influence sur la pharmacocinétique du nirsévimab notamment entre les jours 151 et 361 post-administration.

Les **résultats des études observationnelles**, réalisées dans différents pays (France, Luxembourg, Espagne, Etats-Unis) rassurantes, bien que limitées par leur robustesse méthodologique (études cas-témoins), ont suggéré :

- une réduction relative du risque d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS comprise entre 73 % [61 ; 84] et 83,0 % [73,4 ; 89,2] en faveur du nirsévimab dans l'étude de l'Institut Pasteur et ENVIE
- et une réduction relative du risque de bronchiolite à VRS admise en unité de soins intensifs de 75,9 % [48,5 ; 88,7] dans l'étude de Santé Publique France.

Les données de résistance ont mis en évidence un risque de résistance documenté par des données *in vitro* (culture cellulaire) soulignant que les variants recombinants du VRS de type A et B ayant une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient des substitutions associées à une résistance dans le domaine de liaison au nirsévimab (protéine F) et un risque de résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS qui ne peut être écarté selon des données cliniques.

3.2.2 Nouvelles données disponibles

3.2.2.1 Etude HARMONIE poursuivie jusqu'à 2 ans¹⁶

Pour rappel, l'étude HARMONIE est une étude randomisée, pragmatique, en ouvert, de phase IIIb, ayant comparé le nirsévimab par rapport aux soins courants (standard of care, SoC), conduite dans 235 sites de 3 pays (France, Allemagne et Angleterre).

Cette étude a été prolongée en Angleterre jusqu'à 24 mois de suivi post-administration afin de collecter des données pendant la deuxième saison du VRS principalement pour évaluer la tolérance du nirsévimab à plus long terme. En effet, afin de minimiser la charge pour les sites, les familles et les participants, cette prolongation de l'étude n'a été proposée qu'aux participants britanniques, qui représentent environ 50% de la population étudiée. Seuls les participants britanniques dont les parents/représentants légaux avaient donné à nouveau leur consentement pouvaient participer à la prolongation de l'étude.

La population incluait les nouveau-nés et nourrissons en bonne santé, nés $\geq$ 29 semaines d'aménorrhée, dans la première année de vie, non éligibles au palivizumab.

Le critère de jugement principal était les hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures liées au VRS.

En supposant une incidence globale moyenne de 1,1 % dans le groupe SoC, 9 620 nourrissons dans chacun des 3 pays (soit 28 860 au total) permettraient d'atteindre une puissance de 90 % pour détecter une réduction relative du risque (RRR) de 60 % (ie, HR=0,40) dans chaque pays, avec un risque d'alpha bilatéral de 1,66 % en appliquant la correction de Bonferroni (sur les 3 pays).

L'analyse dite « event-driven » était basée sur un nombre requis d'événements ($\geq$ 61 au total) au plus tard le 30-avril-2023.

¹⁶ Munro APS et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. Lancet Child Adolesc Health. juin 2025;9(6):404-12. doi:10.1016/S2352-4642(25)00102-6 PubMed PMID: 40379431

L'analyse selon la stratégie « Treatment policy » a ignoré les sorties d'étude. Seuls les inclus ayant mis fin prématurément à l'étude et ayant retiré leur consentement ont été pris en compte selon la stratégie « while on treatment » (ie, leurs données post-retrait ont été exclues des analyses).

Les critères de jugement secondaires (hiérarchisés) étaient les infections très graves des voies respiratoires inférieures associée au VRS (saturation en oxygène < 90%), et hospitalisations pour infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS dans chaque pays ; avec un contrôle des risques d'erreur. Les comparaisons multiples (par pays) étaient gérées par une méthode de Bonferroni.

Entre le 08 août 2022 et le 28 février 2023, 8 058/8 057 nourrissons ont été randomisés entre nirsévimab (n=4037/ 4038) et observation (n=4021/4019), d'âge moyen 4,5 mois (49 % $\leq$ 3 mois).

A noter que 2 inclus dans l'analyse primaire ont été exclus de l'analyse finale (1 pour non consentement des parents, 1 doublon), alors qu'un sujet non-inclus dans l'analyse principale (retrait de consentement avant nirsévimab) a été inclus dans l'analyse finale.

Au 28 février 2023 (date de fin des inclusions, 71 événements observés), 11 nourrissons (0,3 %) du groupe nirsévimab et 60 (1,5 %) du groupe observation ont été hospitalisés pour une infection des voies respiratoires inférieures associée au VRS, ce qui correspond à une RRR de 83,2 % (IC95% [67,8 ; 92,0]). En France : 89,6 % (IC95 [58,8 ; 98,7]) ; Allemagne : 74,2 % [IC95 % [27,9 ; 92,5]] ; UK : 83,4 % (IC95 % [34,3 ; 97,6]).

Pour le critère secondaire clé, chez 5 nourrissons (0,1 %) dans le groupe nirsévimab dont 2 en réanimation et dans 19 (0,5 %) dont 5 en réanimation (1 intubé) dans le groupe SoC, la RRR était de 75,7 % (IC95% [32,8 ; 92,9]) ; soit en France : 89,6 % (58,7 ; 98,7) ; Allemagne : 74,2 % (27,9 ; 92,5) ; UK : 83,4 % (34,3 ; 97,6).

Au 27 mai 2025 (CSR final), sur la première année, 7 469/8 057 (92,7 %) inclus ont été analysés dans la population Per-Protocole. La population de tolérance inclut 8 034 sujets, tous les exclus (tous dans le groupe nirsévimab) n'ayant pas reçu le traitement. La RRR a été légèrement augmentée à 84,0 % (IC95, 69,5 ; 92,4), possiblement liée à 4 événements en sus observés dans le groupe SoC (non décrits).

Sur le critère secondaire, deux événements en sus dans le groupe SoC ont été observés, la RRR a été de 77,7 % (IC95 [32,2 ; 93,4]) ; France : 90,7 % (63,7 ; 98,8) ; Allemagne : 74,6 % (29,7 ; 92,6) ; UK : 83,2 % (33,6 ; 97,6).

Sur toutes hospitalisations (autre critère), l'EV a été de 58,0 % (IC95 % [40,4 ; 70,8]).

Sur la seconde année, les données ne concernent que les événements survenus entre 6 et 12 mois, sans retrouver de différence d'incidence entre les 2 groupes :

- 28/3 951 (0,7 %) hospitalisations avec IVRI associées au VRS chez les traités vs 31/4 026 (0,8 %) événements chez les contrôles, et
- 68/3 956 (1,7 %) toutes hospitalisations pour IVRI chez les traités vs 55/3 881 (1,4 %) événements chez les contrôles.

Les limites de cette actualisation sont essentiellement liées à des analyses portant sur des critères secondaires ou exploratoires. Enfin, le suivi sur 2 ans a été limité aux seuls anglais (sous réserve de leur consentement).

3.2.2.2 Etudes observationnelles

Synthèse des nouvelles données issue d'études observationnelles à titre informatif

Tableau 5. Synthèse des nouvelles données issue d'études observationnelles soumises par le laboratoire depuis le dernier examen en CT en 2024

Etude Population	Méthode	Principaux résultats d'efficacité
En France		
Etude de Jeziorski et al., 2025 ¹⁷ Saison 2023-2024 Nourrissons ≤ 1 an	Étude de cohorte, prospective, multicentrique, comparative versus groupe contrôle (non immunisés), menée au sein de centres hospitaliers pédiatriques	Incidence des hospitalisations pour bronchiolite à VRS : Avant ajustement : RRR = 79,5 %, IC95 % [71,4 ; 85,3] Après ajustement sur facteurs de risque de maladie grave : OR = 4,7, IC95 % [3,5 ; 6,5]
Etude de Furgier et al., 2025 ¹⁸ Saison 2024-2025 Nourrissons < 1 an	Étude cas-témoin, à test-négatif, prospective, multicentrique, menée au sein de centres hospitaliers pédiatriques	Incidence des hospitalisations pour bronchiolite à VRS : RRR = 84,9 %, IC95 % [80,0 ; 88,6]
Etude de Jabagi et al., 2025 ¹⁹ Saison 2023-2024 Nourrissons < 1 an	Étude de cohorte, basée sur les données SNDS, comparative versus groupe contrôle	Incidence des hospitalisations à VRS : RRR = 65 %, IC95 % [61 ; 69]
Etude de Jabagi et al., 2025 ²⁰ Saison 2024-2025 Nourrissons < 1 an	Étude de cohorte, française, basée sur les données SNDS, comparative versus la vaccination maternelle	Incidence des hospitalisations à VRS : HR ajusté = 0,74, IC95 % [0,61 ; 0,88]
Etude de Lenglard et al., 2025 ²¹ Saison 2023-2024 Saison 2024-2025 Nourrissons < 1 an	Étude cas-témoins, à test négatif, réalisée au sein de l'étude prospective multicentrique OURSYN dans 5 services d'urgence pédiatrique	Saison 2023/2024 : Incidence des urgences pour bronchiolites à VRS : RRR ajustée = 83,2 %, IC95 % [68,0 ; 91,4] Incidence des hospitalisations à VRS : RRR ajustée = 82,3 %, IC95 % [63,0 ; 91,8] Saison 2024/2025 : Incidence des urgences pour bronchiolites à VRS : RRR ajustée = 89,3 %, IC95 % [77,8 ; 95,1] Incidence des hospitalisations à VRS : RRR ajustée = 89,6 %, IC95 % [77,5 ; 95,4]

¹⁷ Jeziorski E, Ouziel A, Cotillon M, Bridonneau C, Bizot E, Basse C, et al. Impact of Nirsevimab on Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Hospitalized Infants: A Real-World Study. *Pediatr Infect Dis J*. 1 avr 2025;44(4):e124-6. doi:10.1097/INF.0000000000004630 PubMed PMID: 39589139; PubMed Central PMCID: PMC11888821.

¹⁸ Furgier A et al. Effectiveness of nirsevimab against hospitalisation for RSV-bronchiolitis during high RSV-B circulation in the second year of nationwide implementation in France: a test-negative case-control study. *Lancet Reg Health – Eur*. 1 nov 2025;58. doi:10.1016/j.lanepe.2025.101443

¹⁹ Jabagi MJ et al. Nirsevimab Effectiveness at Preventing RSV-Related Hospitalization in Infants. *NEJM Evid*. 25 févr 2025;4(3):EVIDo2400275. doi:10.1056/EVIDo2400275

²⁰ Jabagi MJ et al. Efficacité comparative de l'immunisation des nourrissons par le nirsevimab (Beyfortus®) par rapport à la vaccination maternelle par le vaccin RSVpreF (Abrysvo) contre les hospitalisations liées au virus respiratoire syncytial (VRS). [Internet]. 2025. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2025/12/22/20251222-epi-phare-rapport-vrs-beyfortus-abrysvo-efficacite.pdf>

²¹ Lenglard L, Levy C, Basmaci R, Levieux K, Kramer R, De Mari P, et al. Nirsevimab Treatment of RSV Bronchiolitis in Pediatric Emergency Departments. *JAMA Netw Open*. 30 oct 2025;8(10):e2540720. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.40720

Etude de Carbajal et al., 2024 ²² Saison 2023–2024 Nourrissons <= 1 an	Étude cas-témoins, menée au sein d'un service d'urgence pédiatrique	Incidence des consultations aux urgences pour bronchiolite toutes causes confondues : RRR = 47 %, IC95 % [33 ; 58] (critère principal) Incidence des consultations aux urgences pour bronchiolite associée au VRS : RRR = 83 %, IC95 % [71 ; 90] (critère secondaire) Incidence des hospitalisations pour bronchiolite toutes causes : RRR = 59 %, IC95% = [42 ; 71] (critère secondaire) Incidence des hospitalisations pour bronchiolite associée au VRS : RRR = 83 %, IC 95 % [72 ; 90] (critère secondaire)
Etude de Lassoued et al., 2024 ²³ Saison 2023–2024 Nourrissons < 1 an	Étude cas témoin, menée dans des établissements de soins ambulatoires	Incidence des bronchiolites à VRS : RRR ajusté = 79,7 %, IC95 % [67,7 ; 87,3]
Etude de Fafi et al. 2026 ²⁴ (non publié)	Etude cas-témoins à test négatif, réalisées sur le SNDS et les hospitalisations liées aux IIP	Incidences des hospitalisations pour infections invasives à pneumocoques : efficacité (1-OR) = 36%, IC95% [18 ; 54]
Etude de Lenglard et al. 2026 ²⁵	Etude post-hoc de l'étude prospective OURSYN, rétrospective cas-témoins à test négatif	Incidence des OMA à VRS (saison 2023/2024 et 2024/2025) : efficacité (1-OR) = 78,2%, IC95% [44,4 ; 92,4]
Etude de Fafi et al., 2025 ²⁶ Saison 2024–2025 Nourrissons < 1 an	Étude de séries chronologiques interrompues, conduite à partir des données du réseau de pédiatres en ambulatoire (PARI)	Incidence des OMA/1000 consultations chez les nourrissons < 1 an : RRR = 23,7 %, IC95 % [-37,6 ; -9,7] Incidence des OMA/1000 consultations chez les nourrissons < 6 mois : RRR = 47,8 %, IC95 % [-76,4 ; -19,3]

En Europe et à l'international

Etude de Savulescu et al., 2025 ²⁷ Saison 2024-2025 Nourrissons < 24 mois	Étude cas-témoins à test négatif, menée dans le cadre du réseau hospitalier européen VEBIS (Belgique, Portugal et Espagne)	Incidence des hospitalisations pour bronchiolite associée au VRS : 79 %, IC95 % [58 ; 89]
Etude de Moline et al., 2025 ²⁸ Saison 2024-2025 Nourrissons < 2 ans	Etude cas-témoin à test négatif, américaine, multicentrique, menée au sein de centres médicaux pédiatriques du New Vaccine Surveillance Network	Vaccination maternelle anti-VRS (nourrissons < 6 mois) : Incidence des hospitalisations liées au VRS : ORR ajustée = 70 %, IC95 % [37 ; 86]

²² Carbajal R, Boelle PY, Pham A, Chazette Y, Schellenberger M, Weil C, et al. Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. Lancet Child Adolesc Health. 1 oct 2024;8(10):730-9. doi:10.1016/S2352-4642(24)00171-8 PubMed PMID: 39208832.

²³ Lassoued Y, Levy C, Werner A, Assad Z, Bechet S, Frandji B, et al. Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study. Lancet Reg Health - Eur. 1 sept 2024;44:101007. doi:10.1016/j.lanepe.2024.101007

²⁴ Non publié

²⁵ Lenglard L, Levy C, Batard C, Delobbe JF, Lecailler F, Bechet S, et al. Effectiveness of Nirsevimab on Primary Care Visits for RSV-Associated Acute Otitis Media in Infants. J Pediatr. 2026;doi:10.1016/j.jpeds.2026.115067.

²⁶ Fafi I, Levy C, Birgy A, Bechet S, Werner A, Batard C, et al. Impact of RSV immunization on the rate of pediatric acute otitis media: a time-series analysis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 9 oct 2025;ciaf564. doi:10.1093/cid/ciaf564 PubMed PMID: 41066533.

²⁷ Savulescu C, Ganser I, Nicolay N, Lajot A, Campos S, Martínez-Baz I, et al. Effectiveness of long-acting monoclonal antibodies against laboratory-confirmed RSV in children aged < 24 months and hospitalised for severe acute respiratory infection, European pilot study, 2024 to 2025. Eurosurveillance. 13 nov 2025;30(45):2500816. doi:10.2807/1560-7917.ES.2025.30.45.2500816

²⁸ Moline HL, Tannis A, Goldstein L, Englund JA, Staat MA, Boom JA, et al. Effectiveness and Impact of Maternal RSV Immunization and Nirsevimab on Medically Attended RSV in US Children. JAMA Pediatr. 22 déc 2025. doi:10.1001/jamapediatrics.2025.5778

		Incidence des IRA à VRS nécessitant une prise en charge médicale : RRR ajustée = 64 %, IC95 % [37 ; 79] Nirsévimab (nourrissons < 8 mois, première saison VRS) : Incidence des hospitalisations liées au VRS : ORR ajustée= 81 %, IC95 % [71 ; 87] Incidence des IRA à VRS nécessitant une prise en charge médicale : RRR ajustée = 77 %, IC95 % [69 ; 83]
Etude de Zhou et al., 2025²⁹ Saison 2024-2025 Nourrissons < 24 mois	Étude de séries chronologiques interrompues, allemande, comparant la saison 2024-2025 aux saisons 2022-2023 et 2023-2024, réalisée dans un centre universitaire et en ambulatoire	Proportion de nourrissons < 1 an hospitalisés pour VRS : ORR = passage de 78–80 % en saison 2022-2023 et saison 2023-2024 à 42 % en saison 2024-2025
Etude de Razzini et al., 2026³⁰ (NIRSE-GAL2) Saison 2023-2024 Saison 2024-2025 Nourrissons < 12 mois lors de la campagne 2023/2024	Etude de cohorte (comparaison à des cohortes historiques), prospective, longitudinale et populationnelle, réalisée en Galice (Espagne), en milieu hospitalier et ambulatoire. Suivi des nourrissons éligibles au nirsévimab en 2023/2024 sur deux saisons.	Réduction des hospitalisations pour IVRI associées au VRS par rapport aux saisons historiques (N nirsévimab=11 796) : 1^{re} saison VRS (2023/2024) : 85,9 %, IC95 % [80,2 ; 90,0] 2^e saison VRS (2024/2025) : 55,3 %, IC95 % [22,5 ; 74,3]

Ces études, avec des différences en termes de schéma d'étude (cohortes, cas-témoins à test négatifs), et de critères de jugement, montrent des résultats cohérents avec ceux des études cliniques, et suggèrent, avec cependant un niveau de preuve moindre, un impact sur les hospitalisations dues aux infections invasives à pneumocoques liées au VRS, et sur les consultations pour otites moyennes aiguës liées au VRS.

Etude du groupement EPI-PHARE : Comparaison du bénéfice de l'immunisation par BEYFORTUS vs la vaccination par ABRYSV^{31,32,33,34}

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

L'objectif principal de cette étude était de comparer, en conditions réelles d'utilisation, chez les femmes enceintes et chez les nourrissons, en France lors de la campagne de vaccination 2024–2025, deux stratégies de prévention des infections à virus respiratoire syncytial (VRS) chez le nourrisson : la vaccination maternelle par le vaccin RSVpreF (ABRYSV), visant à conférer une l'immunisation active des femmes enceintes afin de protéger les nourrissons par transfert transplacentaire d'anticorps, et

²⁹ Zhou Y, Hecker K, Engels G, Andres O, Knies K, Kreml C, et al. Changes in RSV-associated lower respiratory tract infections among hospitalized and outpatient children under 2 years in Northern Bavaria after general recommendation of Nirsevimab immunization in 2024. *Infection*. 1 déc 2025;53(6):2869-74. doi:10.1007/s15010-025-02654-1

³⁰ Razzini JL, Giné-Vázquez I, Jin J, Santiago-Pérez MI, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, et al. Impact of universal nirsevimab prophylaxis in infants on hospital and primary care outcomes across two respiratory syncytial virus seasons in Galicia, Spain (NIRSE-GAL): a population-based prospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 12 janv 2026;0(0). doi:10.1016/S1473-3099(25)00742-X

³¹ « Utilisation du vaccin Abrysvo chez les femmes enceintes », EPI-PHARE, 5 mai 2025, <https://www.epi-phare.fr/rapports-de-etudes-et-publications/utilisation-abrysvo-femmes-enceintes/>; Amélie Gabet et al., « Social and Regional Inequalities in Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination in France », *JAMA Network Open* 8, no 9 (2025): e2533530, <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2025.33530>.

³² « Prévention des hospitalisations pour bronchiolite : efficacité comparative Beyfortus vs Abrysvo », EPI-PHARE, 22 décembre 2025, <https://www.epi-phare.fr/rapports-de-etudes-et-publications/efficacite-beyfortus-abrysvo-vrs/>.

³³ Jabagi MJ et al. « Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus–Related Hospitalization in Newborns », *JAMA*, publication en ligne anticipée, 22 décembre 2025, <https://doi.org/10.1001/jama.2025.24082>.

³⁴ Jabagi MJ et al. Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus–Related Hospitalization in Newborns. *JAMA*. 2026 Mar 3;335(9):787-798. doi: 10.1001/jama.2025.24082. PMID: 41428474; PMCID: PMC12723599.

l'immunisation passive directe du nourrisson par l'anticorps monoclonal nirsévimab (BEYFORTUS), avec une attention particulière portée au risque de naissance prématurée.

Il s'agit d'une étude de cohorte comparant les enfants traités par nirsévimab aux enfants nés de mère vaccinée par ABRYSV0, appariée (ratio 1:1) sur : date de sortie de maternité, sexe, âge gestationnel et région, sur la base des données du Système National des Données de Santé (SNDS).

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

Ont été exclus :

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

Les groupes étaient :

- Intervention : immunisation passive du nouveau-né par nirsévimab à la maternité (Date injection nirsévimab : date sortie de maternité) ;
- Contrôle : immunisation maternelle par vaccin RSVpreF (ABRYSV0) entre 32 et 36 semaines de gestation (Date vaccination : date de sa paire).

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

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

Analyse statistique (28-fev-2025)

Après appariement, une pondération inverse par probabilité de traitement basée sur un score de propension estimé par régression logistique, a été appliquée. Des rapports de risques instantanés (hazard ratios, HR) ont été estimés par des modèles de Cox sur la base pondérée ; l'effet ciblé était l'effet moyen du nirsévimab *versus* vaccin RSVpreF.

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

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

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

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

Le suivi médian était de 84 jours.

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

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

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

Les critères secondaires (HR pondérés) exploratoires ont été :

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

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

Etude de cohorte rétrospective comparant immunisation néonatale par BEYFORTUS (nirsévimab) et vaccination maternelle par ABRYSV (RSVpreF) ³⁵

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

La population était tout enfant né en France entre le 1er septembre 2024 et le 28 février 2025, ayant reçu soit BEYFORTUS (nirsévimab), soit né d'une mère vaccinée entre 28 et 36 semaines de gestation par ABRYSV (RSVpreF), et au moins 14 jours avant la naissance, à l'exclusion des jumeaux, des enfants non immunisés, nés de mères <15 ans ou > 50 ans, sans lien possible à la mère dans le SNDS, et des enfants décédés dans le suivi sans hospitalisation pour infection au VRS.

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

L'hypothèse était une réduction relative de 30 % du risque d'hospitalisation pour IVRI associée au VRS chez les enfants traités par BEYFORTUS ; pour atteindre une puissance de 90%, un effectif de 19 506 enfants étaient requis (2 groupes de 9753) ; le risque de base n'était pas précisé.

Le contrôle des facteurs de confusion était double :

- Appariement 1 :1 sur date de naissance (avec caliper de 7 jours), région de naissance, et sexe.

³⁵ Valtuille Z et al. Effectiveness of nirsevimab immunisation after birth versus RSVpreF maternal vaccination in preventing RSV-related hospitalisations in infants: a population-based retrospective cohort study. Lancet Child Adolesc Health. 2026; published online May 7. doi:10.1016/S2352-4642(26)00075-1.

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

Une différence moyenne standardisée (standardized mean difference, SMD) était calculée avant et après pondération, une valeur ≤ 0.10 considérée comme acceptable (valeur consensuelle).

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

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

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

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

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

Les estimations ont été en faveur d'une supériorité de BEYFORTUS (nirsevimab) sur ABRYSCO (RSVpreF).

Au cours des 6 mois de suivi, 753 hospitalisations pour IVRI associée au VRS ont été observées, soit 350/42 098 (0,83 %) dans le groupe nirsevimab et 403/42 098 (0,96 %) dans le groupe RSVpreF. Après ajustement par score de propension, le nirsevimab a été associé à une réduction de 22 % des odds d'hospitalisation pour IVRI associée au VRS par rapport à la vaccination maternelle RSVpreF (OR = 0,78 ; IC95 % [0,70 ; 0,86]).

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

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

Méta-analyses d'études observationnelles^{36,37}

Il s'agit de deux publications, respectivement en 2025 et en 2026, rapportant des données issues d'une revue systématique de la littérature assortie d'une méta-analyse d'études observationnelles dont

³⁶ Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health*. 1 juin 2025;9(6):393-403. doi:10.1016/S2352-4642(25)00093-8 PubMed PMID: 40319903.

³⁷ Sumsuzzman DM, Shi C, Langley JM, Moghadas SM. Nirsevimab Against Hospitalizations and Emergency Department Visits for Lower Respiratory Tract Infection in Infants: A Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 1 févr 2026;180(2):152-9. doi:10.1001/jamapediatrics.2025.5280 PubMed PMID: 41428293; PubMed Central PMCID: PMC12723597.

l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab en conditions réelles d'utilisation dans la prévention des IVRI associées au VRS dans les populations où des programmes nationaux d'immunisation des nourrissons âgés de 2 ans ou moins ont été mis en place.

La recherche a été conduite du 01 janvier 2023 au 25 février 2025 (article de 2025), et jusqu'au 20 juin 2025 (article de 2026). Les sources interrogées ont été MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, Global Health, et medRxiv.

Les études incluses étaient observationnelles, réalisées dans 5 pays dont la France, visant à évaluer l'efficacité en vie réelle du nirsévimab.

Les critères de jugement étaient :

- En 2025 : hospitalisations associées au VRS, admissions en soins intensifs et IVRI associées au VRS (les nourrissons ≤ 12 mois) ;
- En 2026 : hospitalisations pour IVRI associées au VRS et passages aux urgences.

Résultats en 2025

Au total, 32 études de cohorte ($n=18$) et études cas-témoins ($n=14$) conduites dans cinq pays (France, Italie, Luxembourg, Espagne et États-Unis) ont été incluses dans la revue systématique : 27/32 avec comparaison à un groupe contrôle sur la saison 2023-2024 ont été incluses dans la méta-analyse, dont 18 en Espagne, 8 en France, 4 aux USA et 1 en Italie et au Luxembourg ; 6 études monocentriques, 15 sur des sujets hospitalisés.

Les hypothèses étaient :

- Absence de biais de publication : évaluée par Funnel plot et test de Egger
- Qualité des études (échelle de Newcastle-Ottawa Scale) : 29/32 études à faible risque de biais, 2 à risque modéré et 1 à haut risque de biais.
- Hétérogénéité de l'effet entre études :
 - I^2 de Higgins (2003) avec habituellement les seuils suivants : I^2 inférieur à 0,25 = hétérogénéité faible ; I^2 compris entre 0,25 et 0,5 = hétérogénéité modérée ; I^2 supérieur à 0,5 = hétérogénéité importante,
 - test Q de Cochran : de faible puissance en tant que test global d'hétérogénéité (Gavaghan 2000), en particulier lorsque le nombre d'études est faible ; à l'inverse, le test Q a une puissance trop élevée en tant que test d'hétérogénéité si le nombre d'études est élevé (Higgins 2003)

Analyse principale en 2025 (nourrissons ≤ 12 mois) :

- Incidence des hospitalisations liées au VRS (16 études) : OR = 0,17 (IC95 [0,12 ; 0,23], $I^2 = 85,8$ %)
- Incidence des hospitalisations pour IVRI associées au VRS : OR = 0,25 (IC95 [0,19 ; 0,33]), $I^2 = 35,1$ %
- Incidence des admissions en réanimation (9 études) : OR = 0,19 (IC95 [0,12 ; 0,29], $I^2 = 55,6$ %)
- Durée d'hospitalisation (6 études) : différence moyenne 0,01 jours (IC95 [-0,63 ; +0,65], $I^2 = 62,3$ %)

Résultats en 2026

Au total, 15 études de cohorte ($n=13$) et études cas-témoins ($n=2$) dont 9 en Espagne, 3 en France, 1 aux USA, 1 au Chili et 1 internationale (Espagne, France et UK) ; 11 avec comparaison à un groupe contrôle sur la saison 2023-2024 ont été incluses dans la méta-analyse ; 5 ont inclus des sujets

hospitalisés, 5 des sujets aux urgences, 2 ambulatoires et 3 avec diverses prises en charge. 10 se sont centrées sur les nourrissons <12 mois.

Hypothèses :

- Absence de biais de publication : évaluée par Funnel plot et test de Egger.
- Qualité des études (échelle de Newcastle-Ottawa Scale) : 13/15 études à faible risque de biais, 1 à risque modéré et 1 à haut risque de biais.
- Hétérogénéité de l'effet entre études :
 - I^2 de Higgins (2003) ;
 - Test Q de Cochran.

Analyse principale en 2026 : nourrissons ≤ 12 mois :

- Incidence des hospitalisations avec IVRI associées au VRS : OR = 0,38 (IC95 [0,28 ; 0,53]), $I^2 = 90,2$ %
- Incidence des passages aux urgences : OR = 0,24 (IC95 [0,13 à 0,47]) ; $I^2 = 77,0$ %
- Incidence des hospitalisations toutes causes : OR = 0,56 (IC95 [0,14 ; 2,20]) ; $I^2 = 97,6$ %

Les limites de ces méta-analyses sont essentiellement :

- l'inclusion d'études observationnelles ne pouvant s'assurer du contrôle des biais de confusion ;
- la très forte hétérogénéité entre études retrouvée dans les effets estimés notamment sur les hospitalisations liées au VRS ($I^2 > 80$ %) possiblement en lien avec les différences de prise en charge selon les pays, ou les différences entre inclus en termes d'âge, de sévérité ;
- la restriction à une seule saison de circulation du VRS.

3.3 Profil de tolérance

3.3.1 Données déjà examinées par la CT

Données issues des études cliniques

→ Etude HARMONIE (suivi à 12 mois post-administration)

A date de l'analyse finale (26 avril 2024), dans la population de tolérance³⁸, 37,9 % (1 523/4 016³⁹) des sujets ont reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab et 62,0 % (2 488/4 016) des sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de nirsévimab. Cinq sujets n'ont pas reçu la dose appropriée ou n'ont pas reçu le traitement par nirsévimab.

Les EI ont été rapportés chez 80,0 % (3 212/4 016) des sujets dans le groupe nirsévimab versus 79,4 % (3 192/4 018) dans le groupe sans intervention. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : les rhinopharyngites (19,6 % [788/4 016] versus 17,6 % [709/4 018]), l'otite (11,8 % [475/4 016] versus 11,5 % [464/4 018]), la toux (11,1 % [444/4 016] versus 11,1 % [445/4 018]), la fièvre (10,1 % [405/4 016] versus 9,2 % [370/4 018]), la conjonctivite (11,4 % [458/4 016] versus 10,6 % [425/4 018]), l'infection virale (11,5 % [460/4 016] versus 10,5 % [421/4 018]) et la bronchiolite (9,8 % [393/4 016] versus 11,4 % [458/4 018]). La majorité des EI ont été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 (sévères) a été faible et comparable entre les groupes : 3,8 % (151/4 016) dans le groupe nirsévimab versus 3,6 % (143/4 018) dans le groupe sans intervention.

³⁸ La population de tolérance correspond à tous les sujets qui ont reçu du nirsévimab et tous les sujets qui ont été randomisés dans le groupe sans intervention et qui n'ont pas reçu de nirsévimab par inadvertance. Les sujets ont été analysés en fonction du groupe d'intervention de l'étude.

³⁹ A noter qu'un sujet a été randomisé dans le groupe sans intervention, mais a été immunisé à tort pendant la saison par le nirsévimab sans détails à propos de la dose prévue et la dose réelle. Ainsi, ce sujet n'apparaît que dans le groupe « Nirsevimab Overall », pour lequel le nombre de sujets est de 4 016.

L'incidence des EI survenus dans les 30 minutes suivant l'administration a été : 0,7 % (27/4 016) dans le groupe nirsévimab versus 0,0 % (0/4 018) dans le groupe sans intervention. Les EI survenus dans les 30 minutes suivant l'administration les plus fréquemment rapportés ont été : l'érythème au site d'injection (n = 15, 0,2 %), le gonflement au site d'injection (n = 4, < 0,1 %) et l'urticaire au site d'injection (n = 2, < 0,1 %). Tous ces EI ont été de grade 1.

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe nirsévimab que dans le groupe sans intervention : 6,5 % (262/4 016) versus 5,5 % (222/4 018). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : la gastroentérite (11 cas dans le groupe nirsévimab versus 12 cas dans le groupe sans intervention), la pyélonéphrite (10 cas versus 9 cas), l'infection des voies respiratoires supérieures (10 cas versus 9 cas), l'infection virale (11 cas versus 7 cas), la COVID-19 (6 cas versus 8 cas), la grippe (8 cas versus 6 cas), les convulsions fébriles (10 cas dans chaque groupe), les convulsions (11 cas versus 3 cas) et la fièvre (9 cas versus 11 cas). Un seul cas d'EIG a été considéré comme lié au traitement à l'étude selon l'investigateur et résolu à la date de cut-off de l'analyse primaire (syndrome de West chez un nourrisson de 5 mois, survenu 23 jours après l'administration).

Quinze EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans l'étude :

- 11 patients (0,3 %) du groupe nirsévimab ont rapporté 12 EI d'intérêt particulier, tous de grade 1 ou 2 : allergie alimentaire, réaction d'hypersensibilité, réaction à l'immunisation (fièvre et éruption cutanée induite par l'administration), rash, urticaire, rash maculo-papulaire, dermatite allergique. Ces EI n'ont pas été considérés comme reliés au nirsévimab par l'investigateur.
- 3 patients (< 0,1%) du groupe sans intervention ont rapporté 3 EI d'intérêt particulier, dont 2 événements de grade 3 : thrombocytopénie immunitaire et réaction anaphylactique.

Tous ces EI d'intérêt particulier ont été résolus à la date de cut-off de l'analyse effectuée après 12 mois de suivi post-randomisation.

Actuellement, aucun décès n'a été rapporté au cours de l'étude HARMONIE.

→ Etude MUSIC

Dans la population effectivement traitée⁴⁰, les EI ont été rapportés chez 81 % (81/100) des sujets. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 10 %) ont été : l'infection des voies respiratoires supérieures (36 % [36/100]), la fièvre (26 % [26/100]), les vomissements (21 % [21/100]), la COVID-19 (20 % [20/100]), la diarrhée (18 % [18/100]), la rhinorrhée (13% [13/100]), la dermatite du siège (12 % [12/100]), la rhinopharyngite (11 % [11/100]) et la toux (10 % [10/100]). Parmi ces sujets, 6 % (6/100) ont rapporté un EI considéré comme lié au traitement à l'étude. La majorité des EI a été d'intensité légère à modérée et 35 % (35/100) des sujets ont rapporté un EI de grade 3 ou plus.

Ces EI ont été rapportés majoritairement dans les 30 jours suivant l'administration du traitement à l'étude pour 54 % (54/100) des sujets. L'incidence des EI survenus dans la journée suivant l'administration a été faible : 4 % (4/100) des sujets.

Les EIG ont été rapportés chez 32 % (32/100) des sujets. Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : la pneumonie (5 % [5/100]), la COVID-19 (4 % [4/100]), l'infection des voies respiratoires inférieures (4 % [4/100]), la fièvre (3 % [3/100]), la thrombocytopénie (2 % [2/100]), la neutropénie fébrile (2 % [2/100]), la bactériémie (2 % [2/100]), le sepsis à *Candida spp.* (2 % [2/100]), la gastroentérite (2 % [2/100]), le sepsis à *Klebsiella spp.* (2 % [2/100]), l'infection à rhinovirus (2 % [2/100]), la diarrhée virale (2 % [2/100]) et le syndrome néphrotique (2 % [2/100]). Ces EIG ont été considérés comme non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

⁴⁰ La population effectivement traitée correspond aux sujets qui ont été recrutés et qui ont reçu une dose quelconque de nirsévimab.

Les EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 5 % (5/100) des sujets. Tous les EI d'intérêt particulier ont été de grade 1 (intensité légère) et tous ont été évalués comme des réactions d'hypersensibilité cutanée. Un seul des EI d'intérêt particulier (érythème) a été considéré comme lié au traitement à l'étude.

Au total, 3 décès ont été rapportés au cours de l'étude : 1 cas d'infection des voies respiratoires inférieures, 1 cas de choc septique et 1 cas d'hémorragie tumorale. Aucun décès n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude selon l'investigateur.

→ Etude MEDLEY (saison 2)

Dans la population effectivement traitée⁴¹, 92,2 % (166/180) des sujets du groupe NIRS/NIRS et 95,0 % (38/40) des sujets du groupe PALI/NIRS ont reçu les 5 doses prévues (une dose active de nirsévimab et 4 doses de placebo) ; 90,5 % (38/42) des sujets du groupe PALI/PALI ont reçu les 5 doses actives.

Les EI ont été rapportés chez 72,2 % (130/180) dans le groupe NIRS/NIRS, 77,5 % (31/40) dans le groupe PALI/NIRS et 69,0 % (29/42) dans le groupe PALI/PALI. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : l'infection des voies respiratoires supérieures (26,7 % [48/180] versus 20,0 % [8/40] versus 21,4 % [9/42]), la rhinite (16,1 % [29/180] versus 15,0 % [6/40] versus 14,3 % [6/42]), la rhinopharyngite (14,4 % [26/180] versus 17,5 % [7/40] versus 21,4 % [9/42]), la fièvre (12,8 % [23/180] versus 22,5 % [9/40], versus 14,3 % [6/42]), la COVID-19 (8,9 % [16/180] versus 7,5 % [3/40], versus 11,9 % [5/42]), l'infection virale des voies respiratoires supérieures (8,3 % [15/180] versus 20,0 % [8/40], versus 4,8 % [2/42]), l'otite moyenne aiguë (6,1 % [11/180] versus 12,5 % [5/40], versus 4,8 % [2/42]), et la diarrhée (5,6 % [10/180] versus 5,0 % [2/40] versus 16,7 % [7/42]). La majorité des EI ont été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés).

Les EI de grade 3 ou plus (sévéres) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes NIRS/NIRS et PALI/NIRS que dans le groupe PALI/PALI, respectivement : 10,6 % (19/180) versus 10,0 % (4/40) versus 4,8 % (2/42).

L'incidence des EI survenus dans la journée suivant l'administration a été faible : 2,2 % (4/180) dans le groupe NIRS/NIRS versus 2,5 % (1/40) dans le groupe PALI/NIRS versus 0,0 % (0/42) dans le groupe PALI/PALI.

L'incidence des EI survenus dans les 7 jours suivant l'administration a été plus fréquente dans les groupes NIRS/NIRS (22,8 %, [41/180]) et PALI/NIRS (35,0 %, [14/40]) que dans le groupe PALI/PALI (19,0 %, [8/42]).

Les EIG ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes NIRS/NIRS et PALI/NIRS que dans le groupe PALI/PALI, respectivement : 12,8 % (23/180) versus 10,0 % (4/40) versus 4,8 % (2/42). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : la bronchiolite virale (3 cas versus 0 cas versus 0 cas), la COVID-19 (2 cas versus 0 cas versus 0 cas), la gastroentérite (3 cas versus 1 cas versus 1 cas), l'infection des voies respiratoires inférieures (2 cas versus 1 cas versus 0 cas), la pneumonie (2 cas versus 2 cas versus 0 cas) et l'épanchements pleural (2 cas versus 0 cas versus 0 cas).

Un EI d'intérêt particulier a été rapporté dans le groupe NIRS/NIRS : 1 cas de pancytopénie découvert dans le cadre d'une méningite rosée aseptique chez un nourrisson atteint de cardiopathie congénitale considéré comme non lié au traitement à l'étude.

Aucun décès n'a été rapporté au cours de la saison 2 de l'étude MEDLEY.

⁴¹ La population effectivement traitée correspond aux sujets randomisés qui ont reçu un traitement à l'étude au cours de la saison concernée (population de tolérance).

3.3.2 Nouvelles données issues des études cliniques : suivi à 2 ans des participants britanniques de l'étude HARMONIE

Aucun EIG considéré comme relié au nirsévimab d'après le laboratoire n'a été rapporté au cours de la deuxième année de suivi. Un décès a été rapporté dans le groupe nirsévimab, 487 jours post-administration.

Tableau 6. Résumé des événements indésirables au cours des deux années de l'étude chez les nourrissons britanniques ayant à nouveau donné leur consentement (population de tolérance).

Type d'EI, n (%)	Nirsévimab (N = 1 140)	Sans intervention (N = 1 084)	Total (N = 2 224)
Tout EI	975 (85,5)	913 (84,2)	1 888 (84,9)
Ayant entraîné l'arrêt de l'étude	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Ayant entraîné un décès	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grade 1	834 (73,2)	784 (72,3)	1 618 (72,8)
Grade 2	439 (38,5)	396 (36,5)	835 (37,5)
Grade 3	37 (3,2)	24 (2,2)	61 (2,7)
Manquant	40 (3,5)	42 (3,9)	82 (3,7)
EI relié au traitement	34 (3,0)	0 (0,0)	34 (1,5)
Grade 1	29 (2,5)	0 (0,0)	29 (1,3)
Grade 2	8 (0,7)	0 (0,0)	8 (0,4)
Grade 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Manquant	1 (< 0,1)	0 (0,0)	1 (< 0,1)
EIG	70 (6,1)	56 (5,2)	126 (5,7)
EIG relié au traitement	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI non grave jusqu'à 30 jours après le jour 1 d'administration	468 (41,1)	388 (35,8)	856 (38,5)
Grade 1	371 (32,5)	299 (27,6)	670 (30,1)
Grade 2	115 (10,1)	105 (9,7)	220 (9,9)
Grade 3	2 (0,2)	2 (0,2)	4 (0,2)
Manquant	20 (1,8)	14 (1,3)	34 (1,5)
EI rapporté dans les 30 minutes post-administration/randomisation	7 (0,6)	0 (0,0)	7 (0,3)
Grade 1	7 (0,6)	0 (0,0)	7 (0,3)
Grade 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Grade 3	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
EI nécessitant un suivi médical	925 (81,1)	878 (81,0)	1 803 (81,1)
Grade 1	768 (67,4)	740 (68,3)	1508 (67,8)
Grade 2	428 (37,5)	391 (36,1)	819 (36,8)
Grade 3	37 (3,2)	24 (2,2)	61 (2,7)
Manquant	31 (2,7)	35 (3,2)	66 (3,0)
EI d'intérêt particulier	6 (0,5)	2 (0,2)	8 (0,4)
Grade 1	2 (0,2)	1 (< 0,1)	3 (0,1)

Grade 2	4 (0,4)	0 (0,0)	4 (0,2)
Grade 3	0 (0,0)	1 (< 0,1)	1 (< 0,1)

3.3.2.1 Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de BEYFORTUS (nirsévimab) (version 2.0, 19/04/2023) est maintenu depuis la dernière évaluation en CT et présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucune

3.3.2.2 Données issues du RCP

« Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquent était les éruptions cutanées (0,7 %) survenues dans les 14 jours suivant l'administration. La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée. De plus, une fièvre et des réactions au site d'injection ont été rapportées à un taux respectif de 0,5 % et 0,3 % dans les 7 jours suivant l'administration. Les réactions au site d'injection étaient non graves.

Liste des effets indésirables

Le Tableau V présente les effets indésirables rapportés chez 2 966 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) ayant reçu du nirsévimab dans le cadre d'essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques contrôlés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. La fréquence de survenue de chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 7. Effets indésirables

SOC MedDRA	Terme préféré MedDRA	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées ¹	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ²	Peu fréquent
	Fièvre	Peu fréquent

¹ L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés suivants : rash, rash maculopapuleux, rash maculeux.

² La réaction au site d'injection était définie par les termes préférentiels groupés suivants : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, œdème au site d'injection, gonflement au site d'injection.

Nourrissons avec un risque plus élevé d'infection sévère par le VRS au cours de leur première saison de circulation du VRS

La sécurité d'emploi a été évaluée dans l'étude MEDLEY chez 918 nourrissons à risque plus élevé d'infection sévère par le VRS, dont 196 très grands prématurés (AG < 29 semaines) et 306 nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative pendant leur première saison d'épidémie à VRS, qui ont reçu du nirsévimab (n = 614) ou du palivizumab (n = 304). Le profil de sécurité du nirsévimab chez les nourrissons l'ayant reçu au cours de leur première saison d'épidémie du VRS était comparable à celui du comparateur palivizumab et

cohérent avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG $\geq$ 29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).

Nourrissons qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS

La sécurité d'emploi a été évaluée au cours de l'étude MEDLEY chez 220 enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative qui ont reçu du nirsévimab ou du palivizumab au cours de leur première saison d'épidémie à VRS et qui ensuite ont reçu du nirsévimab lors de leur deuxième saison d'épidémie à VRS (180 sujets ont reçu du nirsévimab pendant les saisons 1 et 2, 40 ont reçu du palivizumab pendant la saison 1 et du nirsévimab pendant la saison 2). Le profil de sécurité du nirsévimab chez les enfants l'ayant reçu pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS était cohérent avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG $\geq$ 29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).

La sécurité d'emploi a également été évaluée au cours de l'étude MUSIC, étude ouverte, non contrôlée, à dose unique, menée chez 100 nourrissons et enfants immunodéprimés d'âge $\leq$ 24 mois, qui ont reçu du nirsévimab lors de leur première ou deuxième saison d'épidémie à VRS. Les sujets présentaient au moins l'une des conditions suivantes : immunodéficience (combinée, en anticorps ou autre étiologie) (n = 33) ; corticothérapie systémique à forte dose (n = 29) ; greffe d'organe ou de moelle osseuse (n = 16) ; chimiothérapie immunosuppressive (n = 20) ; autre traitement immunosuppresseur (n = 15) et infection par le VIH (n = 8). Le profil de sécurité du nirsévimab était cohérent avec celui attendu pour une population d'enfants immunodéprimés et avec celui observé chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG $\geq$ 29 semaines (études D5290C00003 et MELODY).

Le profil de sécurité du nirsévimab chez les enfants pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS était cohérent avec celui observé pendant leur première saison d'épidémie à VRS. »

3.3.2.3 Deuxième rapport d'enquête de pharmacovigilance de l'ANSM de 2025

Une enquête nationale de pharmacovigilance accompagne sa mise à disposition en France (2ième rapport).

« Il n'y a pas de nouveau cas de mort subite du nourrisson ni de cas fatal.

Les principales données de pharmacovigilance nationales analysées retrouvent comme dans le 1er rapport une grande majorité de notifications concernant la survenue d'infection à VRS, de sévérité variable suivant les cas. La notification spontanée ne permet pas d'analyse fine de ces cas mais aucun ne se distingue par sa gravité (pas de décès) ni par sa présentation (pas de facteur de risque identifié). Les données des études d'utilisation en vie réelle confirment l'efficacité initialement identifiée dans les études pivotales. Il n'y a pas de cas de résistance émergente identifiée à ce jour.

Trois signaux potentiels de pharmacovigilance avaient été identifiés dans la première analyse :

- Un risque d'AVC, signal de force faible et d'intensité sévère sur la base d'un cas isolé. Il n'y a pas de nouveau cas rapporté ; le signal n'est donc pas renforcé ni confirmé à ce jour,
- Un risque d'affections respiratoires, signal de force modérée et d'intensité sévère de type dyspnée, désaturation, détresse respiratoire. Une analyse européenne est en cours sur un risque potentiel d'apnée, sans modification du RCP à ce jour. Quelques cas de désaturation, apnée sont rapportés dans cette évaluation dont la temporalité pourrait suggérer une immunogénicité post injection.
- Un risque d'épisode d'hypotonie-hypo réactivité, baisse de prise alimentaire, troubles gastro-intestinaux, syndrome grippal, signal de force modérée et de risque faible. Une analyse

européenne n'a pas retenu de signal pour les HHE. Deux nouveaux épisodes d'hypotonie sont rapportés dans ce suivi mais leur rattachement à l'entité HHE est hasardeuse. Ces effets systémiques, de par leur temporalité, peuvent se rapprocher d'une immunogénicité post-infection.

Il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance identifié à l'issue de cette évaluation.

Il n'y a pas eu de cas d'anaphylaxie attribué à une injection de Beyfortus, que ce soit en première injection ou lors de la seconde saison épidémique.

Plusieurs cas de troubles digestifs sont rapportés dont 2 graves (et marquants) d'entéropathies chez des enfants nés prématurément. Un cas de masse intestinale ainsi que quelques cas de sang dans les selles, tous de résolution spontanée sont également rapportés. Ces cas ne peuvent constituer un signal de pharmacovigilance de par la présence de facteurs confondants et leur présentation variée. Ces événements indésirables sont toutefois considérés comme à surveiller.

Enfin, plusieurs situations d'erreurs médicamenteuses (erreur de dose, d'exposition, de stratégie vaccination/immunisation passive) et de mésusages, sans conséquence clinique, sont toujours rapportées. La persistance d'un nombre important d'erreurs soulève la question de la mise à disposition de documents d'information / rappel d'utilisation, malgré l'absence de conséquences cliniques identifiées à ce jour.

A l'issue de ce second rapport d'enquête de pharmacovigilance, étant donné le recul encore insuffisant en termes de pharmacovigilance après commercialisation sur cette population spécifique et de la superposition des stratégies d'immunisation contre le VRS, le CRPV de Nice propose une poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance de Beyfortus. Les cas de bronchiolite analysés ne seront néanmoins que ceux comportant une mise en jeu du pronostic vital ou une évolution fatale ».

3.4 Résistance antivirale

Selon le RCP en vigueur :

« *En culture cellulaire*

Des variants d'échappement ont été sélectionnés après trois passages en culture cellulaire des souches VRS A2 et B9320 en présence du nirsévimab. Les variants recombinants du VRS A qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N67I+N208Y (103 fois par rapport à la référence). Les variants recombinants du VRS B qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N208D (> 90 000 fois), N208S (> 24 000 fois), K68N+N201S (> 13 000 fois) ou K68N+N208S (> 90 000 fois). Toutes les substitutions associées à une résistance identifiées parmi les variants d'échappement neutralisants étaient situées dans le domaine de liaison au nirsévimab (acides aminés 6269 et 196212) et ont montré qu'elles réduisaient l'affinité de liaison à la protéine F du VRS.

Dans des essais cliniques

Dans les études MELODY, MEDLEY et MUSIC, aucun sujet atteint d'une infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS nécessitant une prise en charge médicale (IVRI associées au VRS PCM) n'a présenté d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'étude D5290C00003 (sujets ayant reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab indépendamment du poids au moment de l'administration), 2 des 40 sujets du groupe nirsévimab atteints d'une IVRI associées au VRS PCM présentaient un isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab. Aucun sujet du groupe placebo ne présentait d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab. Des variants recombinants du VRS B

porteur des variations de la séquence de protéines F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 fois) ou N208S (>386,6 fois) identifiée dans le domaine de liaison au nirsévimab ont conféré une sensibilité réduite à la neutralisation du nirsévimab.

Le nirsévimab a conservé une activité contre le VRS recombinant porteur des substitutions associées à une résistance au palivizumab identifiées dans les études d'épidémiologie moléculaire et dans les variants d'échappement neutralisants du palivizumab. Il est possible que des variants résistants au nirsévimab présentent une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS. »

Etude POLYRES⁴²

L'étude POLYRES constitue une étude observationnelle multicentrique française visant à mettre en place un observatoire national de la caractérisation moléculaire du VRS, notamment pour la surveillance des mutations associées à une résistance au nirsévimab. L'objectif était de caractériser les virus VRS responsables d'infections malgré prophylaxie (breakthrough) afin d'identifier des mutations de résistance au nirsévimab sur la saison 2023-2024 (première saison d'utilisation) chez les nourrissons âgés de moins de 1 an avec infection confirmée à VRS.

Au total, 695 nourrissons ont été inclus (346 exposés au nirsévimab et 349 non exposés). L'analyse de 545 génomes viraux, associée à des tests phénotypiques, montre l'absence de mutations de résistance au nirsévimab pour le RSV-A et la présence de rares mutations associées à une résistance pour le RSV-B, représentant moins de 1 % des cas.

Le virus RSV-A était majoritaire (472/545 ; 87%), et le RSV-B représentait 73/545 (13%).

Aucune mutation de résistance au nirsévimab n'a été identifiée parmi les 236 infections RSV-A surveillées chez des sujets exposés, malgré l'identification de substitutions ponctuelles sans impact fonctionnel.

Concernant le RSV-B, parmi les 24 infections survenues chez des sujets exposés, 2 cas (8%) présentaient des mutations associées à une résistance correspondant à une fréquence globale de <1% (2/260) des infections par VRS chez les sujets exposés analysées.

Il est à noter que les résultats de l'étude POLYRES-2 sur la saison 2024-2025 ne sont pas encore publiés.

3.5 Modification du parcours de soins

Commodité d'emploi

BEYFORTUS (nirsévimab) est susceptible d'améliorer les commodités d'emploi et le parcours de soin au regard de ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie terminale prolongée d'environ 69 jours) lui conférant la possibilité d'une seule administration pour offrir une durée de protection d'au moins 5 mois chez le nouveau-né et le nourrisson à risque d'infection respiratoire sévère au VRS.

⁴² Fourati S, Reslan A, Bourret J, Casalegno JS, Rahou Y, Chollet L, et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. *Lancet Infect Dis*. 1 mars 2025;25(3):301-11. doi:10.1016/S1473-3099(24)00570-X PubMed PMID: 39419046.

3.6 Programme d'études

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

→ Dans l'indication évaluée

Des études d'impact et d'*effectiveness* ainsi que le suivi épidémiologique et la surveillance virologique du VRS sont en cours dans différents pays dont la France.

→ Dans d'autres indications

Sans objet.

4. Discussion

Lors de la première évaluation de BEYFORTUS (nirsévimab), en 2023, la CT a donné un avis favorable au remboursement dans la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) en distinguant la population :

- **non éligible au SYNAGIS (palivizumab)**, avec un **SMR modéré et une ASMR IV** chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur **première saison** de circulation du VRS du fait, en particulier, d'une supériorité démontrée sur la réduction de l'incidence des IVRI associées au VRS PCM et des incertitudes sur réduction relative du risque des hospitalisations et sur la protection conférée par le nirsévimab au cours de la saison épidémique au VRS avec le risque d'apparition d'anticorps anti-médicament post-inclusion ;
- **éligible au SYNAGIS (palivizumab)** selon l'AMM, avec un **SMR faible au même titre que SYNAGIS (palivizumab) et une ASMR V par rapport à SYNAGIS (palivizumab)** chez les nouveau-nés et les nourrissons, nécessitant une hospitalisation, à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur **première saison** de circulation du VRS, du fait, en particulier, l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité et des données limitées du nirsévimab par rapport au palivizumab mais de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ; et du profil de tolérance du nirsévimab qui semble comparable à celui du palivizumab malgré une incidence plus élevée dans le groupe nirsévimab.

Lors de la réévaluation en octobre 2024, dans le cadre d'une extension d'indication chez les nourrissons exposés lors de la deuxième saison, la CT lui a octroyé dans la population :

- **non éligible au SYNAGIS (palivizumab)**, le maintien de ses conclusions de 2023 ;
- **éligible au SYNAGIS (palivizumab)**, un **SMR modéré**, et une **ASMR IV**, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS.

Dans le cadre de cette réévaluation, les nouvelles données disponibles reposent sur le rapport final de l'étude HARMONIE (en date du 27 mai 2025), une méta-analyse d'études observationnelles et plusieurs études observationnelles nouvelles dont des données issues du rapport EPI-PHARE :

- Aucune étude n'apporte d'informations sur les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS ;
- Sur les hospitalisations, les nouvelles informations de l'essai HARMONIE ont confirmé l'efficacité sur la réduction des hospitalisations liées aux infections respiratoires inférieures (IVRI)

associées au VRS avec une réduction relative du risque (RRR) estimée à 84,0 % (IC95 [69,5 à 92,4]) ;

- Les résultats issus d'études observationnelles, avec des différences en termes de schéma d'étude (cohortes, cas-témoins à test négatifs) ont suggéré un impact sur les hospitalisations dues aux infections invasives à pneumocoques liées au VRS, et sur les consultations pour otites moyennes aiguës liées au VRS, avec cependant un niveau de preuve moindre. Les méta-analyses de Sumsuzzman (2025, 2026) ont confirmé les données sur la réduction relative du risque d'hospitalisation avec IVRI associée au VRS, bien qu'avec une RRR estimée inférieure (75 %, IC95 [0,67 ; 0,81]) ; seule la méta-analyse de Sumsuzzman (2026) fournit des données chez les nourrissons ≤ 12 mois, mais non chez les prématurés. Toutefois, ces résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques inhérentes à ces études, notamment les biais de sélection, de confusion résiduelle et l'hétérogénéité des populations étudiées ;
- Concernant la comparaison des stratégies par vaccination maternelle par ABRYSSVO (RSVpreF) ou de prévention par BEYFORTUS (nirsvimab) sur les hospitalisations des nouveaux nés et nourrissons : les résultats de deux études observationnelles rétrospectives réalisées à partir des données du SNDS (Jabagi 2026 (EPI-PHARE) ; Valtuille 2026) ont comparé, chez des nouveau-nés d'âge nés au cours de la saison du VRS, l'immunisation de l'enfant par BEYFORTUS (nirsvimab) à l'immunisation maternelle par ABRYSSVO (RSVpreF) entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. Les populations ciblées dans les deux études sont superposables à savoir, des enfants nés à terme (dans 99 % des cas) et sans anomalie congénitale (99 %). La différence mise en évidence sur les hospitalisations pour IVRI associées au VRS favorisant l'immunisation du nouveau-né par BEYFORTUS (nirsvimab) par rapport à celle de la mère par ABRYSSVO (RSVpreF) est proche entre les deux études (malgré un suivi différent de 86 jours (EPI-PHARE) et 6 mois (Valtuille 2026), un modèle différent - Poisson ou logistique) : la réduction relative du risque a été de 22 % à 26 % (pour une borne inférieure de l'intervalle de confiance proche de 12 à 14 %) ; elle est plus faible en termes absolus, avec une réduction absolue du risque de -0,3 % (EPI-PHARE) et de -0,13 % avec (Valtuille 2026), soit un nombre nécessaire d'enfants à traiter pour éviter une hospitalisation par rapport à la vaccination maternelle allant de 333 à 769) ; ces estimations ont différé selon les analyses de sensibilité, et pourraient dépendre possiblement de la date de vaccination de la mère.

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

Le profil de tolérance apparaît globalement inchangé par rapport à celui décrit dans l'avis précédent, avec des événements indésirables majoritairement d'intensité légère à modérée. Néanmoins, le recul est limité sur l'impact à long terme (sur plusieurs saisons) concernant l'évolution des infections des voies respiratoires dans les populations traitées lors de leurs premières années de vie, et la réduction des complications liées au VRS. Par ailleurs, des incertitudes persistent, notamment en ce qui concerne certaines populations peu ou non représentées dans les études, notamment des populations à haut risque éligibles au SYNAGIS (palivizumab).

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

BEYFORTUS (nirsévimab) fait partie des options thérapeutiques dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS, ainsi que les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.

Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités (la longue demi-vie du nirsévimab permettant une durée de protection d'au moins 5 mois à 6 mois d'après le RCP, avec une administration avant le début de la saison d'épidémie à VRS, à l'aide d'une dose unique par voie intramusculaire). L'impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité reste à ce jour à démontrer de manière robuste.

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

5. Conclusions de la Commission de la Transparence

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

5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique^{5,6}

La bronchiolite aiguë du nourrisson est une pathologie fréquente qui n'impose que rarement l'hospitalisation.

La prévention des infections à VRS repose en premier lieu sur des mesures barrière de prévention non médicamenteuses, propres à toutes les maladies virales respiratoires, à adopter par tous les adultes et jeunes enfants entourant les nourrissons afin de limiter la transmission du VRS en période épidémique :

- Se laver les mains avant et après contact avec le bébé (notamment au moment du change, de la tétée, du biberon ou du repas) ;
- Limiter les visites au cercle des adultes très proches et non malades, pas de bisous, ni de passage de bras en bras, pas de visite de jeunes enfants avant l'âge de 3 mois ;
- Eviter les lieux très fréquentés et clos (comme les supermarchés, les restaurants ou les transports en commun, surtout si l'enfant a moins de 3 mois) ;
- Aérer quotidiennement au moins 10 minutes par jour le lieu de vie de l'enfant, en particulier dans la chambre où il dort et éviter de fumer à l'intérieur du domicile, en particulier dans la chambre de l'enfant ;
- Porter un masque pour un adulte porteur d'une maladie virale respiratoire.

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

Depuis septembre 2023, la stratégie de prévention a été étendue aux nourrissons sans facteur de risque par BEYFORTUS (nirsévimab) dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive

organisée par les pouvoirs publics pour l'ensemble des nourrissons nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Depuis 2024, deux stratégies de prévention contre les bronchiolites à VRS chez les nouveau-nés et nourrissons sont actuellement disponibles en France : l'immunisation passive par anti-corps monoclonaux et la vaccination maternelle.

5.1.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) est une option thérapeutique de première intention dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS. Les facteurs associés à un risque d'hospitalisation plus élevé comprennent des critères de vulnérabilité et environnementaux tels que définis par les recommandations nationales.

Le RCP et le PGR doivent être respectés.

5.1.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) est une option thérapeutique de première intention en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

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

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

5.2.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu de la prise en charge actuelle (paragraphe 2.2) et de la place du médicament dans la stratégie thérapeutique (paragraphe 5.1), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu sont ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) et ENFLONSIA (clesrovimab).

5.2.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

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

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

- Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au VRS ne présente pas de caractère habituel de gravité. Dans une population à risque, ces infections peuvent être responsables de détresses respiratoires pouvant nécessiter une hospitalisation, une oxygénothérapie, une ventilation mécanique dans les formes les plus sévères avec un risque de séquelles et de mortalité.
- La spécialité BEYFORTUS (nirsévimab) est un médicament à visée préventive.
- Le rapport efficacité (immunogénicité)/effets indésirables est important en termes de réduction des hospitalisations liées aux infections associées au VRS.
- Il existe une alternative thérapeutique : ENFLONISIA (clesrovimab) et ABRYSSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) chez l'ensemble des nourrissons quel que soit la présence ou non de facteurs de risque.
- Il s'agit d'un traitement de première intention au regard des thérapies disponibles.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- du fait que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons nés avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS en raison :
 - d'un impact supplémentaire démontré sur la morbidité (réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM confirmés par RT-PCR dans les 150 jours suivant l'administration),
 - d'un impact supplémentaire attendu sur les critères de gravité (réduction des hospitalisations liées à une IVRI associée au VRS dans les 150 jours suivant l'administration) mais non démontré sur la mortalité,
 - d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie des sujets traités (propriété pharmacocinétique permettant une seule injection intramusculaire conférant une durée de protection d'au moins 5 mois),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré, de manière robuste, sur l'organisation des soins (réduction des admissions en unité de soins intensives et réduction du recours à une supplémentation en oxygène),

BEYFORTUS (nirsévimab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEYFORTUS (nirsévimab) est important dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

La Commission maintient un avis favorable à l'inscription de BEYFORTUS (nirsévimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités aux posologies de l'AMM et dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales, et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

5.3.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

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

➔ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les nouveau-nés et les nourrissons ayant des facteurs de risque (consultations, passages aux urgences, hospitalisations et admissions en réanimation ou soins intensifs) ;
- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- du fait que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié, en particulier chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS en raison :
 - d'un impact supplémentaire attendu sur le parcours de soins et de vie des sujets traités (propriété pharmacocinétique permettant une seule injection intramusculaire conférant une durée de protection d'au moins 5 mois),
 - de l'absence d'impact supplémentaire démontré sur la morbi-mortalité (réduction de l'incidence des IVRI associées au VRS PCM confirmés par RT-PCR et des hospitalisations liées à une IVRI associée au VRS dans les 150 jours suivant l'administration, ainsi que sur la réduction de la mortalité) et sur l'organisation des soins (réduction des admissions en unité de soins intensifs et réduction du recours à une supplémentation en oxygène) ;

BEYFORTUS (nirsévimab) est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par BEYFORTUS (nirsévimab) est important dans l'indication de l'AMM dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription de BEYFORTUS (nirsévimab) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication AMM et aux posologies de l'AMM dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS :

- Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS ;
- Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois ;
- Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu :

- du besoin médical de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le VRS (IVRI-VRS) chez les nouveau-nés et nourrissons, notamment en termes de réduction des hospitalisations et des complications associées ;
- des données déjà prises en compte par la Commission de la Transparence (avis de la CT du 19 juillet 2023 et du 23 octobre 2024) :
 - la démonstration d'une supériorité du nirsévimab (BEYFORTUS) par rapport au placebo chez des sujets à faible risque, en termes de réduction de l'incidence des IVRI-VRS dans les 150 jours suivant l'administration, avec une réduction relative du risque statistiquement significative dans les études de phase IIb (2,6 % versus 9,5 %, soit une RRR versus placebo = 70,1 % [52,3 ; 81,2], et de phase III MELODY (1,2 % versus 5,0 % (25/496), RRR versus placebo = 74,5 % [49,6 ; 87,1]) ;

- un effet attendu sur les hospitalisations liées au VRS mais avec des résultats hétérogènes (significatif en phase IIb, non significatif dans MELODY) ;
- le résultat de l'étude pragmatique HARMONIE, en ouvert, suggérant une réduction des hospitalisations versus sans intervention (0,3 % versus 1,6 %, RRR = 84,0 % [69,5 ; 92,4]) ;
- un profil de tolérance du nirsévimab (BEYFORTUS) marquée par des événements indésirables (EI) majoritairement de grade 1–2 (légers à modérés), de type infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngites, pyrexies ou gastroentérites, et des EI d'intérêt particulier tels que des éruptions cutanées rapportés dans les études cliniques et en cohérence avec les mentions figurant dans le RCP, ainsi que de l'absence de risque important identifié ou potentiel dans le cadre de son PGR européen à ce jour ;
- l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du nirsévimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;
- la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ;
- des données observationnelles françaises (études cas-témoins), suggérant une réduction relative du risque d'hospitalisation pour bronchiolite à VRS comprise entre 73 % [61 ; 84] et 83,0 % [73,4 ; 89,2] en faveur du nirsévimab (étude de l'Institut Pasteur et ENVIE) et une réduction relative du risque de cas de bronchiolite à VRS admis en unité de soins intensifs de 75,9 % [48,5 ; 88,7] (étude de Santé Publique France) ;
- des nouvelles données observationnelles internationales et françaises issues du Système National des Données de Santé (SNDS), suggérant une différence sur les hospitalisations pour IVRI-VRS en faveur du BEYFORTUS (nirsévimab) *versus* ABRYSCO (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) avec une réduction relative du risque de 22 % dans l'étude Valtuille 2026 et de 26 % dans l'étude EPI-PHARE – Jabagi 2026 ; bien que faible en termes de réduction absolue du risque dans les deux études, respectivement de -0,13 % et de -0,3 % ;
- de l'absence de données robustes portant sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité),
- du manque de recul sur l'impact à long terme (sur plusieurs saisons) concernant l'évolution des infections des voies respiratoires dans les populations traitées lors de leurs premières années de vie, et la réduction des complications liées au VRS ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) conserve une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS.

5.4.2 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM

Compte tenu :

- du besoin médical partiellement couvert dans la prévention IVRI-VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons ;
- des données déjà examinées par la Commission de la Transparence (avis de la CT du 19 juillet 2023 et du 23 octobre 2024) :

- l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du nirsévimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
 - les données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude MEDLEY dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;
 - l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
 - le profil de tolérance du nirsévimab, après une première et/ou une deuxième saison d'exposition au VRS, considéré comme acceptable et comparable à celui du palivizumab ; les effets indésirables étaient majoritairement de grade 1–2 (légers à modérés), principalement infections ORL, rhinopharyngite, fièvre et gastroentérite, avec des éruptions cutanées conformes au RCP ; avec cependant, une fréquence plus élevée d'EI graves dans les groupes exposés au nirsévimab : 12,8 % (NIRS/NIRS) et 10,0 % (PALI/NIRS) versus 4,8 % (PALI/PALI) dans l'étude MEDLEY ;
 - l'absence de données robustes sur des critères de gravité (durée d'hospitalisation, recours aux soins intensifs, mortalité) ;
 - l'utilisation en monothérapie et de la longue demi-vie du nirsévimab pouvant faire craindre la sélection de variants résistants (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;
 - la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ;
- de l'absence de nouvelles données permettant d'étayer un impact dans cette population d'intérêt ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) n'apporte pas une amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première et deuxième saison de circulation du VRS.

5.5 Population cible

Les nouvelles données d'utilisation dans le cadre de la réévaluation de BEYFORTUS (nirsévimab) ne sont pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence de 2023 et 2024 de la spécialité BEYFORTUS (nirsévimab)) ; toutefois, cette estimation évolue en fonction du nombre de naissance chaque année.

5.6 Autres recommandations de la Commission

➔ Conditionnements

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

→ Demande de données

La Commission souhaite la poursuite pour les prochaines saisons épidémiques au VRS d'une documentation des échecs liés au BEYFORTUS (nirsévimab) notamment chez les enfants ayant reçu cette prophylaxie et admis dans les services d'urgences en raison d'une infection des voies respiratoires inférieures, ainsi qu'une surveillance virologique des VRS circulants en France (détection de nouvelles souches virales résistantes) par l'intermédiaire du réseau sentinelle des bronchiolites.

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

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