

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Extension d'indication et réévaluation à la
demande de la CT

Adopté par la Commission de la transparence le 23 octobre 2024

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au 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) 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.

→ 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 avec retentissement hémodynamique.

Service médical rendu (SMR)	→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab) MODERE 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 MODERE 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 avec retentissement hémodynamique.
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 insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ; – de la quantité d'effet de BEYFORTUS (nirsévimab) en termes de réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et nourrissons à 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) : 2,6 % (25/969) versus placebo 9,5 % (46/484), soit une RRR = 70,1 % [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$, • l'étude de phase III (MELODY) : 1,2 % (12/994) versus placebo 5,0 % (25/496), soit une RRR = 74,5 % [49,6 ; 87,1], $p < 0,001$; – d'un impact attendu sur la réduction relative du risque des hospitalisations liées à une IVRI 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 = 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 = 62,1 % [-8,6 ; 86,8], NS, – des résultats de l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (HARMONIE) sur l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS : 0,3 % (11/4 038) versus sans intervention 1,6 % (64/4 019), soit une RRR = 84,0 [69,5 ; 92,4], $p < 0,0001$; – de 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 ; – d'un profil de tolérance du nirsévimab (BEYFORTUS) acceptable marquée par des événements indésirables (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 ;

- des données observationnelles françaises rassurantes, bien que limitées par leur robustesse méthodologique (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) ;
- de 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 (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte 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 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 et deuxième saison de circulation du VRS ;
- de 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 haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;
- du fait que l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
- du profil de tolérance du nirsévimab utilisé au cours d'une première et/ou une deuxième saison d'exposition au VRS qui est acceptable et semble comparable à celui du palivizumab. Les EI étaient 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. Cependant, dans l'étude MEDLEY les EI graves 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) ;
- de l'absence de donnée 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 ;
- de 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 (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ; la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.
Population cible	La population cible est estimée 731 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum (incluant la population éligible et non éligible au SYNAGIS (palivizumab)). Cependant, cette population est vraisemblablement plus restreinte dépendant de l'utilisation du vaccin ABRYSV0 pendant la grossesse.
Autres demandes	La Commission est favorable à 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.

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	8
2.1 Généralités sur la maladie	8
2.2 Prise en charge actuelle	10
2.3 Couverture du besoin médical	13
3. Synthèse des données	14
3.1 Données disponibles	14
3.2 Synthèse des données d'efficacité	15
3.3 Profil de tolérance	24
3.4 Résistance antivirale	29
3.5 Données d'utilisation	29
3.6 Modification du parcours de soins	33
3.7 Programme d'études	33
4. Discussion	33
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	36
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ^{3,4}	36
5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu	38
5.3 Service Médical Rendu	39
5.4 Amélioration du Service Médical Rendu	42
5.5 Population cible	43
5.6 Autres recommandations de la Commission	44
6. Annexes	45

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 – Octobre 2024

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Extension d'indication Réévaluation
Précisions	Il s'agit de la demande d'inscription de la spécialité 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'extension d'indication : « BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de la deuxième saison de circulation du VRS ». Il s'agit également de la demande de réévaluation de la spécialité BEYFORTUS (nirsévimab) prévue dans l'avis initial de la Commission de la transparence (CT)¹ dans l'indication suivante : « BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS. »
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. » Périmètre de l'indication concerné par la demande de réévaluation : « BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des maladies des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de VRS. »
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 PASTEUR EUROPE

¹ HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à BEYFORTUS (nirsévimab). 19 juillet 2023. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - BEYFORTUS \(nirsévimab\) - Virus respiratoire syncytial \(has-sante.fr\)](#) [Consulté le 26/07/2024].

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 Statut particulier – Statut PRIME de l'EMA (31 janvier 2019)
Posologie dans l'indication évaluée	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 IgG1k dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion, 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 IgG1k dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion, 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 pré-fusion avec des constantes de dissociation $KD = 0,12 \text{ nM}$ et $KD = 1,22 \text{ nM}$ 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 dans la population de l'AMM, ➔ Allemagne : prise en charge en cours, ➔ Pays-Bas : prise en charge en cours, ➔ Belgique : prise en charge dans la population de l'AMM, ➔ Espagne : prise en charge dans la population de l'AMM,

	➔ Italie : prise en charge en cours, ➔ 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)¹ dans l'indication suivante « la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. » La Commission lui a octroyé : – Dans la population éligible au SYNAGIS (palivizumab) selon l'AMM • Un service médical rendu (SMR) faible au même titre que SYNAGIS (palivizumab), un intérêt de santé publique (ISP) et une absence d'amélioration du service médical rendu (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 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.
Evaluation par la Commission	– Calendrier d'évaluation : • Date d'examen : 4 septembre 2024. • Date d'adoption : 11 septembre 2024. • Date d'audition du laboratoire et d'adoption de l'avis définitif : 23 octobre 2024. – Contributions de parties prenantes : Oui (contribution écrite) : Santé Respiratoire France, Fondation européenne pour les soins aux nouveau-nés – Expertise externe : Oui

2. Environnement médical

2.1 Généralités sur la maladie

Description de la maladie¹

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 capside 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 vie¹

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 par rapport au 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.

Épidémiologie²

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

² 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/maladies/infectieuses/virus/hauts-debit-respiratoires/bronchiolite/bronchiolite-chez-l-enfant) [Consulté le 26/07/2024].

représentent la première cause d'hospitalisation en pédiatrie, déséquilibrant le fonctionnement des urgences et des services de pédiatrie. Au cours des saisons épidémiques de 2015 à 2020, la part de la bronchiolite chez les enfants de moins de 2 ans était en moyenne de 8,2 % (étendue : 7,8-8,9) parmi les actes SOS Médecins, de 12,6 % (étendue : 11,7-14,8) parmi les passages aux urgences, de 29,6 % (étendue : 27,3-33,0) parmi les 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 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 pour 73 % des cas admis en réanimation (seul ou en co-infection) et était le seul pathogène identifié pour 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.

2.2 Prise en charge actuelle^{3,4}

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 I).

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.

³ 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].

⁴ 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].

Tableau I. 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 % < SpO2 % ≤ 92 %	≤ 90 % ou cyanose
Alimentation**	> 50 %	< 50 % sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvés dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères de gravité

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

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

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

➔ Les critères de vulnérabilité sont (Grade B) :

- Prématurité < 36 semaines d'aménorrhée (SA) ;
- Age < 2 mois en tenant compte de l'âge corrigé (risque d'apnées) ;
- Des comorbidités :
 - Dysplasie broncho-pulmonaire,
 - Ventilation néonatale prolongée,
 - Cardiopathie congénitale avec shunt non opérée (retentissement hémodynamique),
 - Déficits immunitaires,
 - Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (les 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 1^{er} recours en prenant en compte les critères de vulnérabilité et d'environnement (cf. ci-dessus).

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

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

Prise en charge des formes cliniques graves

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

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

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

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 II. 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				
ABRYSVO (vaccin du virus respiratoire syncytial)	ABRYSVO est indiqué pour : - La protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le virus respiratoire syncytial (VRS) chez les	Inscription : 10/07/2024	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

(bivalent, re-combinant)) Pfizer	nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse.		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.	Réévaluation : 19/12/2007	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.
--	--	------------------------------	--------------	---

➔ 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, ...)⁵. 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 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 insuffisamment couvert.

⁵ 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].

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

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, avait principalement reposé sur :

- **Une étude de phase IIb (D5290C00003, NCT02878330)**⁶, 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) dues au VRS ;
- **Une étude de phase III (MELODY, NCT03979313)**⁷, 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 dues au VRS ;
- **Une analyse groupée pré-spécifiée au protocole de l'étude MELODY** dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab sur la réduction des hospitalisations chez des nourrissons en bonne santé. Cette analyse a été prévue suite à la modification du plan de développement en réponse à la demande de la FDA de développer le nirsévimab dans l'ensemble de la population des nourrissons (éligibles ou non au palivizumab) ;
- **Une étude de phase II/III (MEDLEY, NCT03959488)**⁸, chez des nourrissons nés prématurés (AG $\leq$ 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 ;
- **Une étude de phase IIIb (HARMONIE, NCT05437510)**⁹, 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.

Les principaux résultats de ces études déjà examinés dans l'avis du 19 juillet 2023 sont rappelés ci-après.

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

- **L'analyse finale à 12 mois de suivi post-randomisation de l'étude phase IIIb (HARMONIE, NCT05437510),**

⁶ 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.

⁷ Hammitt 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.

⁸ 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.

⁹ 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.

- **Les résultats de la saison 2 de l'étude de phase II/III (MEDLEY, NCT03959488) ;**
- **Une étude de phase II (MUSIC, NCT04484935)¹⁰,** chez des 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 ;
- **Les résultats des études observationnelles,** réalisées dans différents pays (France, Luxembourg, Espagne, Etats-Unis) dont l'objectif était d'évaluer l'impact du nirsévimab sur le système de santé après l'introduction d'une campagne d'immunisation, chez des nourrissons éligibles à la prophylaxie par nirsévimab au cours de leur première saison au VRS. En raison de la robustesse méthodologique de ces études et des prises en charges des patients différentes selon les systèmes de santé, seules les données françaises seront détaillées dans la rubrique 3.5 Données d'utilisation du présent avis ;

ainsi que, l'actualisation des données de tolérance (cf. rubrique 3.3 Profil de tolérance du présent avis).

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Rappel de la synthèse des données cliniques précédemment examinées par la Commission (avis du 19 juillet 2023)¹

Dans son avis du 19 juillet 2023, la Commission a tenu compte :

- « du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- de la quantité d'effet du nirsévimab en termes de réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et des nourrissons à 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) : 2,6 % (25/969) versus placebo 9,5 % (46/484), soit une RRR = 70,1 % [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$,
 - l'étude de phase III (MELODY) : 1,2 % (12/994) versus placebo 5,0 % (25/496), soit une RRR = 74,5 % [49,6 ; 87,1], $p < 0,001$;
- d'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 ;
- de la longue 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 ;

mais :

¹⁰ Domachowske J et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. Pediatrics. 2024 Oct 1;154(4):e2024066508.

- d'un impact attendu sur la réduction relative du risque des hospitalisations liées à une IVRI 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 = 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 = 62,1 % [-8,6 ; 86,8], NS,
 - l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (HARMONIE) : 0,3 % (11/4 037) versus sans intervention 1,5 % (60/4 021), soit une RRR = 83,2 % [67,8 ; 92,0], $p < 0,0001$;
- de 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) :
 - l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à risque élevé d'infection grave par le VRS est 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 semble comparable à celui du palivizumab malgré une incidence plus élevée dans le groupe nirsévimab ($n = 614$) que dans le groupe palivizumab ($n = 304$) en termes 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]) ;
- de 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 ;
- 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 % des sujets traités par nirsévimab (études D5290C00003, MELODY et MEDLEY) avec une influence sur la pharmacocinétique du nirsévimab notamment entre les jours 151 et 361 post-administration ;
- d'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.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées par l'inclusion de nouveau-nés et nourrissons n'ayant pas ou peu de facteurs de risque et non éligibles au palivizumab (sauf étude de tolérance, MEDLEY), BEYFORTUS (nirsévimab) fait partie des options thérapeutiques 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. Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités. L'impact

sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité n'est pas démontré dans les études cliniques. En conséquence, BEYFORTUS (nir-sévimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié. »

3.2.2 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de cette réévaluation

3.2.2.1 Etude HARMONIE (résultats de l'analyse finale)

Se référer à l'0 du présent avis pour avoir des informations relatives à l'objectif, le schéma, les traitements reçu et les critères de jugement de l'étude HARMONIE.

Population de l'étude

A date de l'analyse finale (26 avril 2024), date du dernier appel téléphonique à 12 mois de suivi post-administration du dernier patient :

- 2 407 nourrissons (59,6 %) du groupe nirsévimab et 2 349 nourrissons (58,4 %) du groupe sans intervention ont été suivis pendant 12 mois tel que prévu au protocole ;
- 244 nourrissons (6,0 %) du groupe nirsévimab et 318 nourrissons (7,9 %) du groupe sans intervention n'ont pas atteints les 12 mois de suivi post-administration, en raison notamment d'une perte de vue (respectivement 5,4 % et 7,2 %) ;
- 1 nourrisson du groupe sans intervention a été exclu de toutes les analyses effectuées après 12 mois de suivi post-randomisation en raison d'un consentement éclairé non signé par les deux parents.
- 1 387 nourrissons (34,3 %) du groupe nirsévimab et 1 352 nourrissons (33,6 %) du groupe sans intervention étaient toujours en cours de suivi. Il s'agit de nourrissons britanniques qui ont consenti à participer à la prolongation du suivi de l'étude à 24 mois et de ceux pour lesquels le re-consentement est en attente à la date de clôture de la base de cette analyse.

Résultats sur le critère de jugement principal

A date de l'analyse finale, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS au cours de leur première saison d'exposition au VRS¹¹ (critère de jugement principal) a été 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 de 84,0 %, IC_{95%} = [69,5 ; 92,4], p <0,0001 (Tableau III).

La durée médiane de suivi des nourrissons tout au long de la saison du VRS a été de 2,3 mois (0 à 7,0 mois) dans le groupe nirsévimab et de 2,0 mois (0 à 6,8 mois) dans le groupe sans intervention.

Tableau III. Incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS au cours de leur première saison d'exposition au VRS (critère de jugement principal - étude HARMONIE)

Date de cut-off	28 février 2023		26 avril 2024	
Groupe	Nirsévimab	Sans intervention	Nirsévimab	Sans intervention
n/N	11/4037	60/4021	11/4038	64/4019
Taux d'incidence, %	0,3	1,5	0,3	1,6
RRR, [IC95%]	83,2 [67,8 ; 92,0]		84,0 [69,5 ; 92,4]	

IVRI = infection des voies respiratoires inférieures ; VRS = virus respiratoire syncytial ; N = nombre de sujets dans la population d'analysé ; n = nombre de sujets avec des données disponibles.

¹¹ « Au cours de leur première saison d'exposition au VRS » est définie comme la période entre la date de randomisation et la date de cut-off du 28 février 2023.

A titre informatif, les incidences des hospitalisations liées à une IVRI VRS ont été :

- 150 jours post-randomisation : 0,3 % (12/4 038) dans le groupe nirsévimab versus 1,7 % (67/4 019) dans le groupe sans intervention, soit une réduction relative du risque (RRR) = 82,4 %, IC_{95%} = [67,3 ; 91,4] ;
- 180 jours post-randomisation : 0,3 % (12/4 038) versus 1,7 % (68/4 019), soit une RRR = 82,7 %, IC_{95%} = [67,8 ; 91,5].

Parmi les nourrissons n'ayant pas été hospitalisés avant le 181^{ème} jour, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS entre le 181^{ème} et le 366^{ème} jours post-randomisation a été de 0,8 % (31/4 026) dans le groupe nirsévimab versus 0,7 % (28/3 951) dans le groupe sans intervention. L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS entre le 181^{ème} et le 366^{ème} jours post-randomisation a été également comparable entre les deux groupes dans chacun des pays participants. **Ce résultat suggère une absence d'impact du nirsévimab sur la réduction des hospitalisations liées à une IVRI VRS 6 mois après son administration chez les nourrissons.**

Résultats sur les critères de jugement secondaire sans gestion du risque alpha (critères exploratoires)

A date de l'analyse finale (suivi à 12 mois post-randomisation), les principaux résultats des critères secondaires sont présentés dans les deux dernières colonnes de droite du Tableau IV.

Tableau IV. Principaux résultats des critères de jugement secondaires de l'étude HARMONIE aux différentes dates de cut-off

Date de <i>cut-off</i>	28 février 2023 ^a		26 avril 2024 ^b	
Groupe	Nirsévimab	Sans intervention	Nirsévimab	Sans intervention
Incidence des IVRI VRS très graves				
n/N	5/4037	19/4021	5/4038	21/4019
Taux d'incidence, %	0,12	0,47	0,12	0,52
RRR, [IC95%]	75,7 [32,8 ; 92,9]		77,7 [39,2 ; 93,4]	
Incidences des hospitalisations dues à une IVRI VRS dans chaque pays				
France				
n/N	3/1090	25/1087	3/1090	28/1087
Taux d'incidence, %	0,3	2,3	0,3	2,6
RRR, [IC95%]	89,6 [58,7 ; 98,7]		90,7 [63,7 ; 98,8]	
Royaume-Uni				
n/N	3/2052	17/2040	3/2052	17/2039
Taux d'incidence, %	0,1	0,8	0,1	0,8
RRR, [IC95%]	83,4 [34,3 ; 97,6]		83,2 [33,6 ; 97,6]	
Allemagne				
n/N	5/895	18/894	5/896	19/893
Taux d'incidence, %	0,6	2,0	0,6	2,1
RRR, [IC95%]	74,2 [27,9 ; 92,5]		74,6 [29,7 ; 92,6]	
Incidence des hospitalisations liées à une IVRI toutes causes				
n/N	45/4037	98/4021	48/4038	106/4019
Taux d'incidence, %	1,1	2,4	1,2	2,6

Date de <i>cut-off</i>	28 février 2023 ^a		26 avril 2024 ^b	
Groupe	Nirsévimab	Sans intervention	Nirsévimab	Sans intervention
RRR, [IC95%]	58,0 [39,7 ; 71,2]		58,0 [40,4 ; 70,8]	
Durée de l'hospitalisation pour IVRI VRS en jours				
Médiane (min-max.)	6,0 (2-10)	5,0 (2-13)	6,0 (2-10)	5,0 (2-13)
Admission en unité de soins intensifs				
n/N (%)	2/4037 (< 0,1)	8/4021 (0,2)	2/4038 (<0,1)	10/4019 (0,2)
Durée en unité de soins intensifs en jours				
Médiane (min-max.)	6,0 (4-8)	5,5 (1-9)	6,0 (4-8)	6,0 (1-11)
Supplémentation en oxygène				
n/N (%)	10/4037 (0,2)	49/4021 (1,2)	6/4038 (0,1)	46/4019 (1,1)
Réhydratation par perfusion				
n/N (%)	5/4037 (0,1)	23/4021 (0,6)	5/4038 (0,1)	24/4019 (0,6)

IVRI = infection des voies respiratoires inférieures ; VRS = virus respiratoire syncytial ; N = nombre de sujets dans la population d'analysé ; n = nombre de sujets avec des données disponibles.

^a Les résultats présentés à cette date d'analyse correspondent à la période définie entre la randomisation du patient et le 28 février 2023. ^b Les résultats présentés à cette date d'analyse correspondent à la période définie entre la randomisation du patient et le 26 avril 2024 (soit un suivi de 12 mois post-randomisation).

A noter que les résultats concernant l'incidence des IVRI VRS très graves et l'incidence des hospitalisations dues à une IVRI VRS dans chaque pays, à 150 jours et à 180 jours post-randomisation, ont été comparables à ceux des résultats de l'analyse principale.

A titre informatif, les incidences des hospitalisations liées à une IVRI toutes causes ont été :

- 150 jours post-randomisation : 1,9 % (76/4 038) dans le groupe nirsévimab versus 3,3 % (132/4 019) dans le groupe sans intervention, soit une réduction relative du risque (RRR) = 43,6 %, IC_{95%} = [24,7 ; 58,1] ;
- 180 jours post-randomisation : 2,0 % (82/4 038) versus 3,4 % (138/4 019), soit une RRR = 41,9 %, IC_{95%} = [23,1 ; 56,3].

Parmi les nourrissons n'ayant pas été hospitalisés avant le 181^{ème} jour, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI toutes causes entre le 181^{ème} et le 366^{ème} jours post-randomisation a été de 1,7 % (68/3 956) dans le groupe nirsévimab versus 1,4 % (55/3 881) dans le groupe sans intervention. L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI toutes causes entre le 181^{ème} et le 366^{ème} jours post-randomisation a été également comparable entre les deux groupes dans chacun des pays participants. **Ce résultat suggère une absence d'impact du nirsévimab sur la réduction des hospitalisations liées à une IVRI toutes causes 6 mois après son administration chez les nourrissons.**

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans le protocole de l'étude HARMONIE.

Anticorps anti-médicament

Aucune recherche d'anticorps anti-médicament n'a été prévue au protocole de l'étude HARMONIE.

3.2.3 Nouvelles données d'efficacité fournies à l'appui de la demande d'extension d'indication (nourrissons exposés lors de la deuxième saison)

3.2.3.1 Etude MUSIC

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II, non comparative, non randomisée, multicentrique (26 centres dans 7 pays de l'hémisphère nord et 2 centres dans 1 pays de l'hémisphère sud), dont l'objectif était d'évaluer la tolérance du nirsévimab chez 100 enfants immunodéprimés âgés de 24 mois ou moins au cours de leur première ou de leur seconde saison d'exposition au VRS.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

Les nouveau-nés, nourrissons ou jeunes enfants âgés de ≤ 24 mois au moment de l'administration de la dose qui, selon le jugement de l'investigateur, sont :

- dans leur première année de vie ET entament leur première saison de VRS au moment de l'administration de la dose OU,
- dans leur deuxième année de vie ET entrent dans leur deuxième saison de VRS au moment de l'administration de la dose ;

Le sujet doit remplir au moins une des conditions suivantes au moment du consentement éclairé :

- diagnostic d'immunodéficience combinée (immunodéficience combinée sévère, syndrome d'hyper IgM réticulée, etc.), déficit en anticorps (agammaglobulinémie réticulée, immunodéficience variable commune, syndrome d'hyper IgM non réticulée, etc.), ou autre immunodéficience (syndrome de Wiskott-Aldrich, syndrome de DiGeorge, etc.),
- diagnostic d'infection par le VIH,
- antécédents de transplantation d'organe ou de moelle osseuse,
- traitement actuel par chimiothérapie immunosuppressive,
- traitement actuel par corticothérapie systémique à forte dose (équivalents prednisolone $\geq 0,5$ mg/kg tous les deux jours, autre que par inhalation ou usage topique),
- autre traitement actuel par immunosuppresseur (par exemple, azathioprine, méthotrexate, mizoribine, mycophénolate mofétil, cyclophosphamide, cyclosporine, tacrolimus, inhibiteurs de cytokines, etc.) ;

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Les nourrissons répondant à l'une des indications autres que (y compris celles approuvées pour le palivizumab au Japon) les conditions d'immunodépression suivantes :
- né à ≤ 28 semaines de gestation et âgé de ≤ 12 mois,
- né entre 29 et 35 semaines de gestation et âgé de ≤ 6 mois,
- âge ≤ 24 mois avec des antécédents de dysplasie broncho-pulmonaire ayant nécessité une prise en charge médicale au cours des 6 derniers mois,
- âge ≤ 24 mois avec une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative en cours,
- âge ≤ 24 mois avec un syndrome de Down ;
- Nécessité d'une supplémentation en oxygène, une ventilation mécanique, une oxygénation par membrane extracorporelle, une pression positive continue des voies respiratoires ou une autre assistance respiratoire ou cardiaque mécanique au moment du dépistage ;
- Infection active en cours, y compris une infection par le VRS, au moment de la sélection ou au moment de l'administration de la perfusion ;
- Toute fièvre ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$) ou maladie aiguë dans les 7 jours précédant l'administration du nirsévimab ;

- Toute condition médicale grave concomitante (insuffisance rénale, dysfonctionnement hépatique, infection hépatique active ou chronique présumée, trouble convulsif, trouble neurologique instable, etc.), à l'exception de celles entraînant un déficit immunitaire ;
- Anomalie congénitale cliniquement significative des voies respiratoires ;
- Avoir reçu du palivizumab ;
- Allergie connue ou antécédents de réactions allergiques à l'un des composants du nirsévimab ;
- Allergie connue ou antécédents de réactions allergiques aux produits d'immunoglobuline, aux produits sanguins ou à d'autres protéines étrangères ;
- Participation dans une autre étude interventionnelle ou a reçu un traitement expérimental au préalable ;
- Espérance de vie de moins d'un an au moment du consentement éclairé ;
- Toute affection qui, selon l'avis de l'investigateur, pourrait interférer avec l'évaluation de la période d'enquête ou l'interprétation des résultats de l'étude.

La durée de l'étude était d'un an.

Dans cette étude, l'inclusion des patients a couvert la période du 19/08/2020 (1er patient inclus) au 17/02/2023 (dernier patient inclus). L'analyse principal a été effectuée en date du 18/04/2023.

Traitements reçus

Un total de 100 nourrissons a été inclus dans l'étude :

- 48 nourrissons ont reçu une dose de nirsévimab 50 ou 100 mg,
- 52 nourrissons ont reçu une dose de nirsévimab 200 mg.

La majorité des sujets (98, 98,0 %) a reçu la dose complète prévue de nirsévimab. Deux sujets (2,0 %) qui étaient dans leur deuxième année de vie et qui devaient recevoir 200 mg de nirsévimab ont reçu seulement la moitié de la dose prévue de nirsévimab (100 mg) ; ces deux sujets ont été considérés comme des déviations importantes au protocole de l'étude.

La majorité des sujets a complété le suivi de 361 jours défini selon le protocole de l'étude : 94,0 % (94/100). Six sujets n'ont pas terminé le suivi de l'étude :

- 3 décès (1 cas d'infection respiratoire des voies inférieures, 1 cas de choc septique et 1 cas d'hémorragie tumorale),
- 1 retrait de consentement,
- 1 perdu de vue,
- 1 pour une autre raison (sujet ayant été inscrit dans une autre étude clinique).

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** était un critère de tolérance du nirsévimab, évalué par la survenue de tous les EI considérés comme reliés au traitement (cf. rubrique 3.3 du présent avis).

Les **critères de jugement secondaires** sans contrôle du risque alpha étaient :

- L'incidence des IVRI VRS confirmée par RT-PCR (en ambulatoire ou à l'hôpital) dans les 150 jours après l'administration de la première dose de nirsévimab ;
- L'incidence des hospitalisations dues au VRS confirmée par RT-PCR dans les 150 jours après l'administration de la première dose de nirsévimab.

Population de l'étude

A l'inclusion, la majorité des sujets était de sexe masculin (65/100). Les nourrissons étaient âgés en moyenne de 12,97 ($\pm$ 6,23) mois dont 54 % (54/100) étaient âgés de $\geq$ 12,0 mois. L'âge moyen des sujets ayant reçu 50 mg/100 mg de nirsévimab au moment de l'administration du traitement à l'étude et ceux qui ont reçu 200 mg de nirsévimab était respectivement de 7,64 mois et de 17,90 mois. L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 38,41 semaines. Le poids de naissance moyen était de 3,2 kg, dont 17 sujets ayant un poids $\leq$ 2,5 kg et 83 sujets $>$ 2,5 kg. Le poids moyen des sujets ayant reçu 50 mg/100 mg de nirsévimab au moment de l'administration du traitement à l'étude et ceux qui ont reçu 200 mg de nirsévimab était respectivement de 7,19 kg et de 10,12 kg. La majorité des nourrissons a été incluse dans l'hémisphère nord (86 %, [86/100]) contre 14 % (14/100) dans l'hémisphère sud.

Parmi les sujets ayant une comorbidité ou plus, un tiers des sujets (33/100) avait un diagnostic d'immunodéficience primaire ; près d'un tiers des sujets (29/100) avait reçu un traitement immunosuppresseur (corticothérapie systémique à haute dose) ; 20 sujets avaient reçu une chimiothérapie immunosuppressive ; 16 sujets avaient des antécédents de transplantation d'organe solide ou de greffe de moelle osseuse ; 15 sujets avaient reçu un autre type de traitement immunosuppresseur ; et 8 sujets avaient un diagnostic de VIH.

Résultats sur les critères de jugement secondaires (critères exploratoires)

Aucun cas d'IVRI VRS confirmée par RT-PCR ou d'hospitalisation due au VRS dans les 150 jours post-administration n'a été détecté au cours de l'étude tels que définis selon le protocole de l'étude.

Qualité de vie

Aucune évaluation de la qualité de vie n'était prévue dans le protocole de l'étude MUSIC.

Anticorps anti-médicament

Des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés après inclusion chez 11,3 % (11/97) des sujets ayant reçu du nirsévimab et pour lesquelles les échantillons étaient disponibles. Les 11 sujets étaient tous positifs pour la tripe substitution d'acide aminé (M257Y/S259T/T261E, ou YTE) et 1 sujet était positif pour les ADA neutralisants. Aucun effet de l'ADA sur la pharmacocinétique du nirsévimab n'a été identifié jusqu'au jour 151, tandis qu'une influence de l'ADA sur la pharmacocinétique a été indiquée entre le jour 151 et le jour 361.

Un des 11 sujets ADA positifs a rapporté un événement indésirable de type pyrexie de grade 1 (survenue dans les 60 minutes suivant l'administration) considéré comme lié au traitement à l'étude ; et un autre sujet ADA positif a rapporté une réaction cutanée (éruption maculaire de grade 1) survenue au jour 104 considérée comme non liée au traitement à l'étude. Ces événements n'ont pas été considérés comme liés aux ADA.

3.2.3.2 Etude MEDLEY (résultats saison 2)

Se référer à l'Annexe 2 du présent avis pour avoir des informations relatives à l'objectif, le schéma, les traitements reçus et les critères de jugement de l'étude MEDLEY.

Population de l'étude

Seuls les nourrissons initialement inclus dans la cohorte maladie pulmonaire chronique/cardiopathie congénitale (cohorte CLD-CHD) étaient éligibles à une prévention lors de la deuxième saison.

Parmi les 310 nourrissons atteints d'une maladie pulmonaire chronique/cardiopathie congénitale ayant été inclus dans l'étude dès la 1^{ère} saison, 262 (84,5 %) ont été randomisés et traités au cours de la 2^{ème} saison :

- 180 ont reçu du nirsévimab après en avoir déjà reçu en saison 1 (groupe NIRS/NIRS) ;
- 40 ont reçu du nirsévimab après avoir reçu du palivizumab en saison 1 (groupe PALI/NIRS) ;
- 42 ont reçu du palivizumab après en avoir déjà reçu en saison 1 (groupe PALI/PALI).

La majorité des patients (96,6 %) a terminé le suivi d'efficacité au jour 361 (96,7 % dans le groupe NIRS/NIRS, 97,5 % dans le groupe PALI/NIRS et 95,2 % dans le groupe PALI/PALI).

A l'inclusion de la saison 2, 39,3 %, (103/262) des nourrissons étaient nés avec une très grande prématurité¹² (AG < 29 semaines), 30,5 % (80/262) avec une prématurité tardive¹¹ (AG ≥ 35 semaines), 16,4 % (43/262) avec une grande prématurité¹¹ (AG ≥ 29 à < 32 semaines) et 13,7 % (36/262) avec une prématurité moyenne¹¹ (AG ≥ 32 à < 35 semaines). Les nourrissons étaient âgés en médiane de 4,62 (min-max. : 0,20-11,14) mois, 57,6 % (151/262) étaient de sexe masculin et la majorité avait un poids corporel < 10 kg (56,1 %, [147/262]). La majorité des nourrissons a été incluse dans l'hémisphère nord (98,5 %, [258/262]) contre 1,5 % (4/262) dans l'hémisphère sud. Au total, 72,1 % (189/262) nourrissons atteints d'une maladie pulmonaire chronique (73,3 % [132/180] dans le groupe NIRS/NIRS, 62,5 % [25/40] dans le groupe PALI/NIRS et 76,2 % [32/42] dans le groupe PALI/PALI) et 30,9 % (81/262) atteints d'une cardiopathie congénitale (31,1 % [56/180] dans le groupe NIRS/NIRS, 35,0 % [14/40] dans le groupe PALI/NIRS et 26,2 % [11/42] dans le groupe PALI/PALI). Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe palivizumab.

Résultats d'efficacité -saison 2 (critères exploratoires)

Aucun nourrisson avec une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale au cours de sa deuxième saison d'exposition au VRS n'a rapporté une IVRI VRS avec une prise en charge médicale (PCM) dans les 150 jours suivant l'administration du traitement à l'étude dans chacun des groupes NIRS/NIRS, PALI/NIRS et PALI/PALI.

L'incidence des IVRI VRS PCM entre les jours 150 et 361 post-administration chez des nourrissons avec une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale au cours de leur deuxième saison d'exposition au VRS a été faible et comparable entre les groupes :

- Groupe NIRS/NIRS : 0,0 % (0/176) ;
- Groupe PALI/NIRS : 2,5 % (1/40) ;
- Groupe PALI/PALI : 2,5 % (1/40).

Aucun nourrisson avec une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale au cours de sa deuxième saison d'exposition au VRS n'a rapporté une hospitalisation liée à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration du traitement à l'étude dans chacun des groupes NIRS/NIRS, PALI/NIRS et PALI/PALI. Seul un nourrisson du groupe PALI/PALI a eu une hospitalisation liée à une IVRI VRS entre les jours 150 et 361 post-administration.

¹² D'après l'OMS, un bébé né vivant avant 37 semaines de grossesse est considéré comme prématuré. Il existe des sous-catégories de naissances prématurées en fonction de l'âge gestationnel : très grande prématurité (< 28 semaines de grossesse), grande prématurité (AG ≥ 28 et < 32 semaines de grossesse), prématurité moyenne, voire tardive (AG ≥ 32 et < 37 semaines de grossesse). Disponibles sur : [Naissances prématurées \(who.int\)](https://www.who.int/fr/news-room/factsheets/detail/prematurity) [Consulté le 28/08/2024].

Qualité de vie

L'impact sur la qualité de vie des nourrissons a été évaluée par l'absentéisme du nourrisson à la crèche ou d'un parent au travail dans l'étude MEDLEY. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée des résultats.

Anticorps anti-médicament

Lors de la saison 1, des anticorps anti-médicament (ADA) ont été détectés après inclusion chez 5,8 % (34/587) des sujets ayant reçu du nirsévimab (dont 6,2 % (24/385) dans la cohorte des prématurés et 5,0 % (10/202) dans la cohorte CLD-CHD).

Des ADA ont été détectés chez 4,0 % (7/174) des sujets du groupe NIRS/NIRS au jour 361 de la saison 1. Lors de la saison 2, les ADA ont été détectés chez les sujets du groupe NIRS/NIRS à 1,1 % (1/90) au jour 31, à 0,0 % (0/168) au jour 151 et à 9,0 % (13/144) au jour 361.

Lors de la saison 1 ou 2, aucune différence n'a été détectée dans la survenue d'événements indésirables au cours de la période de suivi (361 jours post-administration) en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-médicament parmi le groupe NIRS/NIRS.

Parmi les échantillons disponibles issus du groupe PALI/NIRS (sujets ayant reçu du palivizumab lors de la 1^{ère} saison, puis du nirsévimab lors de la 2^{ème} saison), des ADA au nirsévimab ont été détectés en post-inclusion chez un seul sujet. Ce sujet a complété le suivi de l'étude (361 jours post-dose) et n'a rapporté aucun EI lié à un traitement à l'étude, ni d'EI d'intérêt particulier.

3.3 Profil de tolérance

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 tolérance¹³, 37,9 % (1 523/4 016¹⁴) sujets ont reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab et 62,0 % (2 488/4 016) 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) dans le groupe nirsévimab et 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.

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

¹³ 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.

¹⁴ 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.

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 traitée¹⁵, 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.

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

¹⁵ La population effectivement traitée correspond aux sujets qui ont été recrutés et qui ont reçu une dose quelconque de nirsévimab.

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 traitée¹⁶, 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) ; et 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 (sévères) 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.

¹⁶ 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).

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de BEYFORTUS (nirsévimab) (version 2.0, 19/04/2023) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun
Risques importants potentiels	Aucun
Informations manquantes	Aucune

Selon les trois derniers rapports d'évaluation bénéfice-risque périodique (PBRER), couvrant la période du 31 octobre 2022 au 30 avril 2024, l'exposition cumulée au nirsévimab est estimée à 4 015 patients au cours de l'étude pragmatique HARMONIE sponsorisée par Sanofi et à 4 397 au cours des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca.

Sur la période du 1^{er} septembre 2023 au 30 avril 2024 :

- 2,3 millions d'unités au total ont été distribuées, dont 1,4 million d'unités correspondant à des injections de 50 mg, et 890 591 unités à des injections de 100 mg,
- 1,4 million de nourrissons ont reçu du nirsévimab 50 mg et entre 445 296 et 890 591 nourrissons ont reçu 100 mg ou 200 mg de nirsévimab (2 x 100 mg),
- le nombre total de patients exposés au nirsévimab est estimé entre 1,9 million et 2,3 millions.

Au cours de cette période, aucune mesure significative de tolérance n'a été prise avec le nirsévimab. Des modifications de l'information de référence (RCP) ont été effectuées pour inclure des informations concernant son utilisation chez les personnes souffrant d'une perte de protéine dans la section 4.4 Mises en garde et précautions d'emploi.

Un signal de tolérance concernant les réactions d'hypersensibilité graves a été clôturé durant cette période et catégorisé comme risque identifié non important.

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 $\geq$ 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau V. 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 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. »

3.4 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 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 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. »

3.5 Données d'utilisation

3.5.1 Etude d'EPI-PHARE¹⁷

En avril 2024, EPI-PHARE a conduit une étude décrivant l'utilisation du nirsévimab en ville en utilisant les données du Système National des Données de Santé (SNDS). Ainsi, parmi les 330 381 enfants nés entre le 6 février 2023 et le 15 septembre 2023, 42 290 (12,8%) ont reçu le nirsévimab en ville entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024 avec un âge moyen à la dispensation de 5 mois. La majorité des dispensations en ville ont été effectuées en septembre et octobre 2023. La dose de 100 mg était largement la plus dispensée (98,2%). La distribution régionale des délivrances était assez comparable (≈ 13%) sauf pour la Bourgogne-Franche-Comté (7,9%) et l'Occitanie (10,6%) qui avaient des taux plus bas de délivrance et la Corse (17%) qui avait un taux plus élevé. Les enfants nés en mai,

¹⁷ EPI-PHARE. Rapport d'étude d'utilisation du Nirsévimab (Beyfortus®) en ville en France lors de la première campagne de prévention (saison 2023/2024). Disponible <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-beyfortus/>. [consulté le 29/08/2024]

juin et juillet 2023 sont ceux qui ont reçu le plus le nirsévimab en comparaison avec ceux nés un peu plus tôt dans l'année en février, mars et avril 2023. Une disparité entre les sexes existait, avec plus de garçons recevant le nirsévimab que de filles (52,6 vs. 47,4 %). Les indicateurs socioéconomiques évoquaient un fort déséquilibre entre les enfants qui ont pu bénéficier ou non du nirsévimab. En effet, les enfants n'ayant pas reçu le traitement étaient plus souvent issus de foyers bénéficiant de la complémentaire santé solidaire (25,8 vs. 10,7 %), avaient plus recours à des consultations auprès de services de PMI (9,1 vs. 5,8 %), étaient plus souvent nés dans des établissements publics (73,8 vs. 65,4 %) et étaient plus souvent issus de communes plus défavorisées (FDep 5ème quintile (plus défavorisé) : 21,0 vs. 12,7%).

3.5.2 Etude de Santé Publique France¹⁸

Santé publique France a conduit une étude cas-témoins avec la méthode « test-négative design » pour estimer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des cas graves de bronchiolite à VRS hospitalisés en réanimation chez 288 nourrissons (âge < 2 ans) entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024, en collaboration avec le réseau PICURE (*Pediatric Intensive Care Unit Registry*).

Les nourrissons inclus (depuis 20 unités de soins intensifs pédiatriques françaises) étaient âgés de moins d'un mois au début de l'étude ou de moins de 5 mois s'ils avaient des comorbidités. Les nourrissons positifs au VRS à l'aide d'un test PCR multiplex sur des écouvillons nasopharyngés ont été classés comme cas, et ceux négatifs au VRS ont été classés comme témoins. L'analyse présentée a exclu les enfants ayant reçu le nirsévimab dans les 8 jours avant l'admission en réanimation, ou sans date connue (ces derniers réintégrés dans les analyses de sensibilité).

L'OR a été ajusté sur l'âge (≤ 3 mois ou > 3 mois), le sexe, la présence de comorbidités et la période (faible/forte circulation du virus).

Tableau VI. Analyse principale de l'étude Santé Publique France

Antécédents de prise de nirsévimab	Résultat du test d'infection à VRS	
	Test positif (n = 238)	Test négatif (n = 50)
Prise de nirsévimab	37	21
Non retrouvée	201	29

L'efficacité ajustée du nirsévimab en termes de réduction relative du risque de cas de bronchiolite à VRS admis en unité de soins intensifs (analyse principale) a été de 75,9 %, IC_{95%} = [48,5 ; 88,7].

Les deux analyses de sensibilités ont montré des résultats cohérents avec celui de l'analyse principale :

- Analyse de sensibilité 1 (AS1) : les nourrissons dont la date d'administration du nirsévimab était inconnue et âgés de ≥ 1 mois ont été inclus et considérés comme traités par le nirsévimab plus de 8 jours avant l'hospitalisation en unité de soins intensifs. La réduction relative du risque de cas de bronchiolite à VRS admis en unité de soins intensifs (AS1) a été de 80,6%, IC_{95%} = [61,6 ; 90,3] ;
- Analyse de sensibilité 2 (AS2) : inclusion comme traités tous les nourrissons ayant reçu du nirsévimab quel que soit le délai entre l'administration du traitement et l'admission en unité de soins intensifs. La réduction relative du risque de cas de bronchiolite à VRS admis en unité de soins intensifs (AS2) a été de 80,4 %, IC_{95%} = [61,7 ; 89,9].

¹⁸ Paireau J et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024. Influenza Other Respir Viruses. 2024 Jun;18(6):e13311.

Il convient de noter que ces schémas test-négatif sont sujets à des biais :

- Ce type d'étude est particulièrement sensible aux erreurs de classification diagnostique (notamment pouvant différer entre sites), car les personnes dont les résultats sont faussement négatifs sont considérées à tort comme des témoins dont le test est négatif et des patients avec infection à VRS considérés à tort comme des cas ;
- Un biais de classification sur la prise de nirsévimab peut exister dans la mesure où les traitements n'ont pu être notés que lorsque la PCR était positive (avec une sous déclaration des prises pour ceux avec une autre infection) ;
- Etant donné que l'étude se limite aux enfants testés, la généralisation des résultats à une population plus large peut être difficile. Ici, il s'agissait d'enfants admis pour bronchiolite sévère en réanimation sur des centres sélectionnés (49 % des réanimations pédiatriques).

3.5.3 Etude de l'Institut Pasteur¹⁹

Cette étude n'a pas fait l'objet d'une publication dans une revue médicale.

L'Institut Pasteur et Santé publique France ont développé un modèle mathématique caractérisant la transmission du VRS dans les différents groupes d'âge ainsi que des scénarios plausibles pour l'administration de doses de nirsévimab, basés sur les données de livraison des doses aux maternités et aux pharmacies. Ils ont calibré leur modèle aux données de surveillance hospitalière et virologique de mi-2017 au 4 février 2024, ainsi qu'à des données sérologiques.

Cette modélisation a utilisé les données du réseau OSCOUR des urgences, limitées aux enfants de 2 ans ou moins. Les données d'infection à VRS hebdomadaires ont été simulées à partir des données du réseau et des données de surveillance virologique du réseau hospitalier RENAL.

La modélisation estime que l'administration du nirsévimab à 215 000 enfants a permis d'éviter 5 800 hospitalisations pour bronchiolite à VRS après passage aux urgences, dont 4 200 chez les enfants âgés de 0 à 2 mois entre le 15 septembre 2023 et le 4 février 2024 en France hexagonale. Cela correspond à une réduction de 23 %, $IC_{95\%} = [16 ; 30]$ du nombre total d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS après passage aux urgences (35 %, $IC_{95\%} = [25 ; 44]$ chez les 0-2 mois) par rapport au scénario sans administration.

Dans le scénario de base avec 215 000 doses administrées au 31 janvier 2024, l'efficacité du nirsévimab contre les hospitalisations pour bronchiolite à VRS a été estimée à 73 %, $IC_{95\%} = [61 ; 84]$, ce qui correspond à une hospitalisation évitée pour 39 [26 – 54] doses administrées.

Il convient de noter que ces estimations reposent sur des hypothèses et scénarios de simulation quant à l'efficacité du nirsévimab, avec des paramètres fixés (durée contagiosité de 7 jours, durée d'immunité après infection de 9 mois, durée immunité maternelle de 2 mois, date du pic de l'épidémie à J320, l'efficacité contre l'hospitalisation à 73%, etc.). De plus, aucune donnée relative à l'administration du nirsévimab par classe d'âge était disponible, et les auteurs ont utilisé les doses délivrées aux maternités pour estimer les nombres d'enfants traités selon l'âge ; de même aucune donnée d'hospitalisation des enfants liées au VRS par groupe d'âge était disponible.

¹⁹ Institut Pasteur. Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for RSV bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024: a modelling study. Disponible sur : [Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons \(santepubliquefrance.fr\)](#) [Consulté le 23/08/2024].

3.5.4 Etude ACTIV / AFPA²⁰

Une étude épidémiologique, prospective, multicentrique a été réalisée en collaboration par l'Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne (ACTIV) et l'Association Française des Pédiatres Ambulatoires (AFPA) pour évaluer l'impact précoce d'une prophylaxie par nirsévimab sur la réduction des bronchiolites ambulatoires des nourrissons en France.

Cette étude a été menée sur la base des données du réseau national de surveillance ambulatoire des maladies infectieuses pédiatriques entre septembre 2017 et janvier 2024 chez les enfants de moins de 3 mois et les enfants âgés entre 3 mois et 2 ans. Le triple test combiné (SARS-CoV-2, VRS et grippe) étant disponible depuis 2022, seules les données du 15 septembre 2022 au 15 janvier 2023 (saison 2022-23) ont été utilisées comme référence pour évaluer l'impact du nirsévimab sur les bronchiolites ambulatoires entre le 15 septembre 2023 et le 15 janvier 2024 (saison 2023-24).

Par rapport à la saison 2022-2023, une diminution des cas de bronchiolite toutes causes confondues en ambulatoire a été observée après la mise en œuvre du nirsévimab en France pendant la saison 2023/2024. Cette diminution a été de 52,7 %, IC_{95%} = [46,4 ; 58,9] chez les enfants < 3 mois, de 26,5 %, IC_{95%} = [24,7 ; 28,3] chez les enfants âgés entre 3 et 12 mois et de 20,4 %, IC_{95%} = [17,7 ; 23,4] chez les enfants âgés de plus de 13 mois. Entre ces deux saisons, le taux de dépistage du VRS a fortement augmenté, en particulier chez les enfants âgés de < 3 mois (de 38,1 % à 75,6 %). Pour ces enfants, le taux de positivité au VRS est resté stable entre les deux saisons (62,6 % contre 58,1 %).

Selon les auteurs, les résultats de cette surveillance ambulatoire de la bronchiolite toutes causes confondues chez les enfants sont prometteurs. L'impact du nirsévimab sur au moins deux saisons VRS devrait continuer à être surveillé, avec une augmentation de la couverture chez les enfants plus âgés dans les saisons futures.

Il convient de noter que l'imputabilité des diminutions observées à la seule disponibilité du nirsévimab reste cependant incertaine. Plusieurs facteurs de confusion pouvant avoir modifié l'incidence annuelle des cas de bronchiolites et l'intensité de l'épidémie à VRS.

3.5.5 Etude ENVIE²¹

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, cas-témoin, multicentrique (6 hôpitaux) ayant inclus des nourrissons âgés de moins de 12 mois hospitalisés pour une bronchiolite à VRS entre le 15 octobre et le 10 décembre 2023. Les témoins étaient des enfants qui s'étaient rendus aux urgences pédiatriques des mêmes hôpitaux pour des maladies non liées au VRS. Un appariement 2:1 contrôlé pour l'âge, la date de visite à l'hôpital et le centre de recrutement a été réalisé.

Au total, 1 035 nourrissons ont été inclus, dont 690 cas (âge médian 3,1 mois, IQR [1,8 ; 5,3]) et 345 témoins appariés (âge médian 3,4 mois, IQR [1,6 ; 5,6]). Parmi eux, 60 cas (8,7 %) et 97 témoins (28,1 %) avaient reçu du nirsévimab. L'étude conclut à l'efficacité du nirsévimab dans la prévention des hospitalisations avec un OR ajusté d'exposition de 0,17 IC_{95%} = [0,11-0,27], soit une efficacité de 83,0% IC_{95%} = [73,4 ; 89,2]. Les résultats des analyses de sensibilité ont montré des résultats comparables à celui de l'analyse principale.

Les limites de l'étude sont celles de toute étude cas-témoins, avec ses sources de biais spécifiques : biais de sélection notamment des témoins choisis aux urgences et non strictement hospitalisés comme les cas, biais de mémorisation concernant la prise du traitement même si récente, biais de classification

²⁰ Levy C et al. Early Impact of Nirsevimab on Ambulatory All-Cause Bronchiolitis: A Prospective Multicentric Surveillance Study in France. J Pediatric Infect Dis Soc. 2024 Jul 20;13(7):371-373.

²¹ Assad Z et al. Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):144-154.

du fait de l'absence de test PCR sur les témoins, biais de confusion résiduel du fait de la non prise en compte du niveau social ayant pu impacté l'accès au nirsévimab et la décision d'hospitalisation.

3.6 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.

3.7 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

Dans la population non éligible au SYNAGIS (Palivizumab) :

→ Synthèse des données initiales :

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 :

- une quantité d'effet du nirsévimab en termes de réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et des nourrissons à 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) : 2,6 % (25/969) versus placebo 9,5 % (46/484), soit une RRR = 70,1 % [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$,
 - l'étude de phase III (MELODY) : 1,2 % (12/994) versus placebo 5,0 % (25/496), soit une RRR = 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 des hospitalisations liées à une IVRI 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 = 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 = 62,1 % [-8,6 ; 86,8], NS,
 - l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (HARMONIE) : 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 % des sujets traités par nirsévimab (études D5290C00003, MELODY et MEDLEY) 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 nouvelles données :

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 VRS au cours de leur 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 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 due au VRS, entre le 181ème et le 366ème 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.

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

➔ Synthèse des données initiales :

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) :

- 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) en termes 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 donnée 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 nouvelles données :

Les nouvelles données mettent en évidence :

- des données cliniques limitées par l'absence de cas rapporté d'IVRI VRS ou d'hospitalisations dues au VRS confirmée par RT-PCR dans les groupes nirsévimab, 150 jours post-administration :
 - 1 étude non comparative (étude MUSIC) dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsévimab chez 100 nourrissons atteints d'immunodépression et âgés ≤ 24 mois au cours de leur 1ère ou de leur 2ème saison d'exposition au VRS ;
 - 1 étude randomisée, contrôlée versus palivizumab, en double aveugle (étude 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 est 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) ;
- 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.

Données observationnelles

Les données observationnelles françaises rassurantes, bien que limitées par leur robustesse méthodologique (études cas-témoins), suggèrent 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) ;

Données de résistance

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 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.

Au total, compte tenu des données d'efficacité et de tolérance, bien que limitées par l'inclusion de nouveau-nés et nourrissons n'ayant pas ou peu de facteurs de risque et non éligibles au palivizumab (sauf les études de tolérance MEDLEY et MUSIC), 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, 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 dans les études cliniques. En conséquence, BEYFORTUS (nirsévimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

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^{3,4}

La bronchiolite aiguë du nourrisson 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, modéré, grave) sont définis afin d'orienter la prise en charge du nourrisson et le besoin d'un recours hospitalier (

Tableau I).

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 (retentissement hémodynamique),
 - Déficits immunitaires,
 - Pathologies avec risque accru de toux inefficace et fatigabilité musculaire (les 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).

Dans son avis du 19 juillet 2023, la Commission a considéré que BEYFORTUS (nirsévimab) était 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 saison de circulation du VRS ;
- 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.

A la saison 2023/2024, les pouvoirs publics ont mis à disposition BEYFORTUS (nirsévimab) dans le cadre d'une campagne d'immunisation passive organisée par pour l'ensemble des nourrissons (avec et sans facteur de risque) au cours de leur première saison de circulation du VRS, nés à partir du 6 février 2023 en métropole.

Depuis le 23 août 2023, le vaccin ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)) dispose d'une AMM pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de

l'immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée²² et sera disponible en France pour la prochaine campagne 2024/2025.

Les recommandations vaccinales en vigueur de la HAS datant du 6 juin 2024 précisent que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives. Par ailleurs, la HAS recommande que la campagne de vaccination soit concomitante avec la campagne d'immunisation par Beyfortus, soit en amont du début de la période épidémique et jusqu'à la fin de cette période (soit de septembre à janvier pour la métropole).

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 avec retentissement hémodynamique.

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 est ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)).

²² HAS. Avis de la Commission de la transparence relatif à ABRYSV0 (vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant)). 10 juillet 2024. Disponible sur : [Haute Autorité de Santé - ABRYSV0 \(vaccin du virus respiratoire syncytial \(bivalent, recombinant\)\) - Virus Respiratoire Syncytial \(VRS\) chez les nourrissons \(has-sante.fr\)](https://www.has-sante.fr/fr/medicaments-et-vaccins/avis/avis-de-la-commission-de-la-transparence-relatif-a-abrysv0-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant) [Consulté le 23/08/2024].

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), le comparateur cliniquement pertinent (CCP) dans le périmètre retenu est SYNAGIS (palivizumab).

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/effets indésirables est modéré. En effet, l'efficacité du nirsévimab a été démontrée versus placebo sur la réduction des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS (études D5290C00003, MELODY et HARMONIE) chez des nouveau-nés et nourrissons à faible risque d'infection grave à VRS (absence de comorbidités tels que les déficits immunitaires et non-éligibilité au palivizumab, critères de non-inclusion des études cliniques). Dans ces populations à faible risque, le critère de réduction d'hospitalisation a été marqué par des résultats contradictoires. Néanmoins, les données issues d'études observationnelles françaises, bien que limitées par leur robustesse méthodologique (études cas-témoins), suggèrent une réduction relative du risque d'hospitalisation et d'admission en soins intensifs pour bronchiolite à VRS.
- ➔ Il existe une alternative thérapeutique : 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 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 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 modéré 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 donne 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 modéré.
- ➔ Il existe des alternatives thérapeutiques : SYNAGIS (palivizumab) chez les nourrissons avec des facteurs de risque et ABRYSCO (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 VRS PCM confirmés par RT-PCR et des hospitalisations liées à une IVRI 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 modéré 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 avec retentissement hémodynamique.

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 avec retentissement hémodynamique.

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

5.4 Amélioration du Service Médical Rendu

5.4.1 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons, au cours de leur première saison de circulation du VRS ;
- de la quantité d'effet de BEYFORTUS (nirsévimab) en termes de réduction de l'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nouveau-nés et nourrissons à 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) : 2,6 % (25/969) versus placebo 9,5 % (46/484), soit une RRR = 70,1 % [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$,
 - l'étude de phase III (MELODY) : 1,2 % (12/994) versus placebo 5,0 % (25/496), soit une RRR = 74,5 % [49,6 ; 87,1], $p < 0,001$;
- d'un impact attendu sur la réduction relative du risque des hospitalisations liées à une IVRI 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 = 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 = 62,1 % [-8,6 ; 86,8], NS ;
- des résultats de l'étude de phase IIIb, pragmatique, ouverte (HARMONIE) sur l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS : 0,3 % (11/4 038) versus sans intervention 1,6 % (64/4 019), soit une RRR = 84,0 [69,5 ; 92,4], $p < 0,0001$;
- de 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 ;
- d'un profil de tolérance du nirsévimab (BEYFORTUS) acceptable marquée par des événements indésirables (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 ;
- des données observationnelles françaises rassurantes, bien que limitées par leur robustesse méthodologique (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) ;
- de 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 (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte 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 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 et deuxième saison de circulation du VRS ;
- de 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 haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) ;
- du fait que l'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique ;
- du profil de tolérance du nirsévimab utilisé au cours d'une première et/ou une deuxième saison d'exposition au VRS qui est acceptable et semble comparable à celui du palivizumab. Les EI étaient 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. Cependant, dans l'étude MEDLEY les EI graves 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) ;
- de l'absence de donnée 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 ;
- de 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 (cf. rubrique 5.1 Propriétés pharmacologiques du RCP) ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) apporte une amélioration du service médical rendu mineure (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.

5.5 Population cible

5.5.1 Réévaluation (exposition saison 1)

La présentation de nouvelles données (étude MUSIC, résultats finaux de l'étude HARMONIE) dans le cadre de la réévaluation de BEYFORTUS (nirsévimab) n'est pas de nature à modifier la population cible déjà estimée par la Commission (cf. avis de la Commission de la Transparence du 19 juillet 2023 de la spécialité BEYFORTUS (nirsévimab)¹).

Le nombre de nourrissons dont les mères recevront le vaccin ABRYSCO pendant la grossesse et non éligible au BEYFORTUS est difficilement évaluable.

La population cible est estimée 725 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum (incluant la population éligible et non éligible au SYNAGIS (palivizumab)). Cependant, cette population est vraisemblablement plus restreinte dépendant de l'utilisation du vaccin ABRYSCO pendant la grossesse.

5.5.2 Extension d'indication (exposition saison 2)

La population cible de BEYFORTUS (nirsevimab) est constituée dans la stratégie de prévention des infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial (VRS) 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.**

Il existe peu ou pas de données épidémiologiques permettant d'estimer le nombre d'enfant demeurant vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison d'exposition.

Dans son précédent avis, la Commission avait évalué la population cible de BEYFORTUS (nirsevimab) chez les nouveau-nés et des nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS portant à 6 000 le nombre de nouveau-nés ou nourrissons éligibles chaque année.

La prescription de BEYFORTUS (nirsevimab) résulte d'une analyse clinique singulière, au cas par cas, prenant notamment en compte les facteurs liés à l'environnement socio-familial. Cette démarche rend approximative la définition de la population cible.

La population cible est estimée à au moins 6 000 nouveau-nés ou nourrissons 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.

→ Autres demandes

La Commission est favorable à la poursuite pour les prochaines saisons épidémiques au VRS d'une documentation des échecs liés au BEYFORTUS (nirsevimab) 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.

6. Annexes

Annexe 1. Schéma de l'étude HARMONIE

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIIb, pragmatique, contrôlée versus absence d'intervention, randomisée, en ouvert, multicentrique (235 centres dans 3 pays : France, Allemagne, Royaume-Uni), dont l'objectif principal était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des hospitalisations liées aux IVRI VRS chez 28 860 nourrissons, en bonne santé, nés à terme et prématurés ($AG \geq 29$ semaines et 0 jour) au cours de leur première saison d'exposition au VRS (nés en saison ou hors saison épidémique à VRS) et non éligibles au palivizumab.

A noter que selon les hypothèses du protocole de l'étude HARMONIE, un total de 28 860 sujets devait être randomisés. Une approche statistique conservatrice a été utilisée pour estimer la taille de l'échantillon en tenant compte des taux d'incidence signalés les plus faibles (taux d'incidence d'hospitalisation pour IVRS VRS rapportés en France, en Allemagne et au Royaume-Uni). De plus, la période d'inclusion n'a pas pu être prolongée au-delà de la date de *cut-off* pour l'analyse primaire des données car la circulation du VRS était très faible après cette date. Ainsi, pour la saison 2022-2023 du VRS, 8 058 sujets ont été randomisés dans l'étude.

Le principal critère d'inclusion était :

- ➔ Les nourrissons en bonne santé, nés à terme ou prématurés ($AG \geq 29$ semaines 0 jour), âgés d'1 an ou moins et qui étaient exposés à leur 1ère saison épidémique à VRS.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- ➔ Une immunodéficience congénitale ou acquise connue ou suspectée ; ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur (chimiothérapie ou radiothérapie au cours des 6 mois précédents, ou corticothérapie systémique au long cours) ;
- ➔ Une fièvre ou une maladie aiguë modérée ou sévère au J1 de l'étude ;
- ➔ Une IVRI active au moment de la randomisation ;
- ➔ Une infection active par le VRS au moment de la randomisation ;
- ➔ Une hospitalisation involontaire ou une situation d'urgence vitale ;
- ➔ Les nourrissons éligibles à recevoir du palivizumab (selon des recommandations locales) ou ayant reçu tout autre anticorps monoclonal anti-VRS expérimental ou vaccin, y compris les vaccins maternels (c'est-à-dire un vaccin administré à la mère pendant la grossesse) ;
- ➔ Traitement antérieur par immunoglobulines, transfusion sanguine ou produits dérivés du sang au cours des 3 derniers mois.

La durée de la phase randomisée, en ouvert, de l'étude a été de 150 jours avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 366 jours.

Dans cette étude, 8 058 sujets situés dans l'hémisphère nord, ont été inclus durant la période du 08/08/2022 (1^{er} patient inclus) au 28/02/2023 (dernier patient inclus) et ont été suivis à travers la saison épidémique au VRS de 2022-23. L'analyse intermédiaire a eu lieu le 30/04/2023. Selon le protocole de l'étude, l'analyse intermédiaire devait être conduite lorsqu'au moins 61 hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 3 pays combinés étaient observées, mais pas plus tard que le 30 avril 2023.

L'analyse finale sera effectuée lorsque tous les sujets auront complété le suivi de tolérance prévu de 12 mois ou auront été déclarés comme perdus de vue. Selon le protocole, les hospitalisations liées à une IVRI VRS seront également collectées après la fin de la saison d'exposition au VRS et l'efficacité sera calculée mais uniquement à des fins descriptives au moment de l'analyse finale sans intention de conclusion confirmatoire. Par conséquent, aucun ajustement de multiplicité n'est nécessaire pour les

deux analyses (intermédiaire et finale) sur le critère de jugement principal. La date de fin d'étude est portée à février 2024.

Traitements reçus

Au total, 8 058 nourrissons ont été randomisés (ratio d'allocation 1 :1) entre le :

- ➔ Groupe expérimental (n = 4 037) : pour recevoir une dose unique de nirsévimab de 50 mg (poids corporel < 5 kg) ou une dose unique de nirsévimab de 100 mg (poids corporel ≥ 5 kg), par voie intramusculaire à J1 ;
- ➔ Groupe sans intervention (n = 4 021) : aucune intervention préventive au VRS à J1.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : pays de résidence du sujet (Allemagne, France, ou Royaume-Uni) et l'âge des sujets (≤ 3 mois, >3 mois à ≤ 6 mois, ou > 6 mois).

Dans le groupe nirsévimab, 0,6 % (23/4 037) sujets qui ont été faussement immunisés (sujets randomisés dans le groupe nirsévimab mais qui n'ont pas reçu le traitement à l'étude) et 0,4 % (16/4 037) sujets sont sortis de l'étude, principalement en raison d'un retrait volontaire par le parent/représentant légal. Dans le groupe sans intervention, 1 nourrisson a reçu à tort du nirsévimab et 0,4 % (16/4 021) sujets sont sortis de l'étude, principalement en raison d'un retrait volontaire du parent/représentant légal. Au total, 4 021 sujets du groupe nirsévimab et 4 005 sujets du groupe sans intervention n'avaient pas encore complété la période de suivi (J366) à la date de *cut-off* de l'analyse primaire des données d'efficacité.

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été l'incidence des hospitalisations (> 24 heures ou une nuitée) liées à une infection des voies respiratoires inférieures¹² causée par le virus respiratoire syncytial (IVRI VRS) et confirmés par RT-PCR, au cours de la saison d'exposition au VRS (population randomisée). D'après le protocole de l'étude, l'hospitalisation pour une IVRI liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test VRS positif dans les 2 jours suivants l'admission à l'hôpital, ou une résurgence de symptômes respiratoires chez un patient déjà hospitalisé avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif.

Les principaux critères de jugement secondaires avec contrôle du risque alpha (population randomisée) ont été :

- ➔ L'incidence des IVRI VRS très graves, au cours de la saison d'exposition au VRS, définies comme les hospitalisations liées à une IVRI VRS confirmées avec une saturation en oxygène (SaO₂) < 90 % (à tout moment de l'hospitalisation) et une supplémentation en oxygène ;
- ➔ L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS, au cours de la saison d'exposition au VRS, dans chaque pays.

Les principaux critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité du risque alpha (critères exploratoires) dans la population randomisée ont été :

- ➔ L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI toute cause, au cours de la saison d'exposition au VRS ;
- ➔ Les recours aux soins de santé liés à une IVRI au cours de la saison d'exposition au VRS comprenant :
 - la durée d'hospitalisation,
 - l'admission en unité de soins intensifs et la durée de séjour,
 - le nombre de sujets nécessitant une supplémentation en oxygène,
 - le nombre de sujets nécessitant une réhydratation par perfusion.

Annexe 2. Schéma de l'étude MEDLEY

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II/III, contrôlée versus palivizumab (SYNAGIS), randomisée, en double aveugle, multicentrique (1ère saison 2019-2020 : 126 centres dans 25 pays des hémisphères nord et sud [1 seul pays : Afrique du Sud] et 2^{ème} saison 2020-2021 : 58 centres dans 18 pays des hémisphères nord et sud [1 seul pays : Afrique du Sud]), dont l'objectif était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab chez 615 nourrissons nés prématurément ($AG \leq 35$ semaines et 0 jour) au cours de leur première saison d'exposition au VRS et chez 310 nourrissons atteints de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur première et de leur deuxième saison d'exposition au VRS.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Sujets âgés < 1 an et confrontés à leur 1^{ère} saison épidémique à VRS au moment de la randomisation ;
- ➔ **Cohorte des prématurés (sauf sujets avec maladie pulmonaire chronique ou cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) :** nourrissons nés prématurément ($AG \leq 35$ semaines 0 jour) éligibles pour recevoir du palivizumab conformément aux recommandations nationales ou locales, y compris ceux ayant les complications suivantes :
 - Petites communications interauriculaires ou ventriculaires non compliquées ou persistance du canal artériel,
 - Sténose aortique, sténose pulmonaire ou coarctation de l'aorte seule ;
- ➔ **Cohorte maladie pulmonaire chronique/cardiopathie congénitale (cohorte CLD-CHD) [Syndrome de Down possible chez les sujets japonais] :**
 - Maladie pulmonaire chronique (CLD) : diagnostic de CLD lié à la prématurité nécessitant une prise en charge médicale (c'est-à-dire oxygénothérapie, bronchodilatateurs ou diurétiques) dans les 6 mois précédant la randomisation,
 - Cardiopathies congénitales hémodynamiquement significatives documentées (CHD) : cardiopathies non opérées ou partiellement corrigées ;
- ➔ Inclusion dans la saison 2 de l'étude MEDLEY : sujets initialement inclus dans la cohorte CLD-CHD de la saison 1.

Les principaux critères de non-inclusion étaient ;

- ➔ La fièvre ou une maladie aiguë dans les 7 jours précédant la randomisation ;
- ➔ Une IVRI active ou des antécédents connus d'IVRI ;
- ➔ Une infection active par le VRS ou des antécédents connus d'infection par le VRS ;
- ➔ Une hospitalisation au moment de la randomisation, sauf si une sortie était prévue dans les 7 jours suivant la randomisation ;
- ➔ Une nécessité d'une ventilation mécanique, d'une oxygénation par membrane extracorporelle, d'une pression positive continue des voies respiratoires ou d'une autre assistance mécanique respiratoire ou cardiaque au moment de la randomisation ;
- ➔ Une chirurgie cardiaque prévue dans les 2 semaines suivant la randomisation ;
- ➔ Une survie anticipée < 6 mois après randomisation ;
- ➔ Une immunodéficience connue incluant une infection au VIH ;
- ➔ Une anomalie congénitale cliniquement significative des voies respiratoires ;
- ➔ Une crise chronique ou un trouble neurologique évolutif ou instable ;

- ➔ Les nourrissons ayant reçu du palivizumab ou tout autre anticorps monoclonal anti-VRS expérimental ou vaccin, y compris les vaccins maternels (c'est-à-dire un vaccin administré à la mère pendant la grossesse) ;
- ➔ Les nourrissons ayant reçu un anticorps monoclonal ou polyclonal (immunoglobuline contre l'hépatite B, immunoglobuline IV) ou une utilisation prévue au cours de l'étude.

Afin d'assurer le maintien de l'aveugle lors de la randomisation de la saison 2 des sujets de la cohorte CLD-CHD ayant été randomisés dans le groupe palivizumab dans la saison 1, toutes les données présentant un risque potentiel de levée de l'aveugle ont été divisées sur la saison 1 et la saison 2 par les fournisseurs de données tiers correspondants et lorsque le gel de la base de données primaire s'est produit, seules les données de levée de l'aveugle de la saison 1 ont été transférées au sponsor pour analyse. Quelle que soit la saison, le personnel du site, les participants et les membres de l'équipe de l'étude qui ont participé aux conseils ou aux décisions concernant les sujets de l'étude et/ou les interactions quotidiennes avec le site, sont restés en aveugle jusqu'à la fin de l'étude pour garantir l'intégrité de l'étude.

Tous les sujets de la cohorte CLD-CHD ont été suivis pendant 361 jours après la première dose de la saison 2 et ont été préalablement suivis jusqu'à 361 jours après la première dose de la saison 1.

Dans cette étude, 852 sujets situés dans l'hémisphère nord, ont été inclus durant la période du 30/07/2019 (1^{er} patient inclus) au 01/12/2020 (dernier patient inclus). Lors de la période du 15/01/2020 au 15/03/2020, 73 sujets situés dans l'hémisphère sud (Afrique du Sud) ont été inclus. Pour la saison 1, l'analyse principale a été effectuée en date du 03/05/2021. Pour la saison 2, l'analyse principale a eu lieu le 30/04/2022.

Traitements reçus

Saison 1

Au total, 925 nourrissons ont été randomisés (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir au début d'une saison épidémique à VRS, dans le :

- ➔ Groupe expérimental (n = 616) : une dose unique de nirsévimab de 50 mg (poids corporel < 5 kg) ou une dose unique de nirsévimab de 100 mg (poids corporel ≥ 5 kg), par voie intramusculaire (IM), puis une dose mensuelle de placebo par voie IM pendant 4 mois ;
- ➔ Groupe comparateur (n = 309) : une dose mensuelle de palivizumab (15mg/kg de poids corporel) par voie IM pendant 5 mois.

L'étude a défini 2 cohortes de patients selon la présence de facteurs de risque d'évolution vers une forme sévère d'infection due au VRS :

- ➔ Cohorte de prématurés : 615 sujets nés prématurément (AG ≤ 35 semaines), sans maladie pulmonaire chronique ou cardiopathie congénitale ;
- ➔ Cohorte CLD-CHD : 310 sujets atteints d'une maladie pulmonaire chronique ayant nécessité un traitement dans les 6 derniers mois ou ayant une cardiopathie congénitale non corrigée, partiellement corrigée ou traitée médicalement.

La randomisation a été stratifiée selon les critères suivants : l'hémisphère de résidence du sujet (nord ou sud) et l'âge des sujets (≤ 3 mois, >3 mois à ≤ 6 mois, ou > 6 mois).

La majorité des sujets a été suivie jusqu'au jour 361 de la saison 1 : 88,1 % (543/616) dans le groupe nirsévimab et 85,1 % (263/309) dans le groupe palivizumab.

Saison 2

Les 310 sujets issus de la cohorte CLD-CHD de la saison 1 de l'étude MEDLEY ont été suivis lors d'une deuxième saison. Les sujets ayant été randomisés dans le groupe nirsévimab lors de la saison

1 ont reçu une deuxième dose de nirsévimab dans la saison 2 (appelé groupe NIRS/NIRS). Les sujets ayant été randomisés dans le groupe palivizumab au cours de la saison 1 ont été re-randomisés (ratio 1 :1) pour recevoir soit du nirsévimab soit du palivizumab (appelés respectivement groupe PALI/NIRS ou groupe PALI/PALI), tel que :

- ➔ Groupe nirsévimab/nirsévimab ou NIRS/NIRS (n = 180) : une dose unique de nirsévimab de 200 mg (sous forme de 2 injections de 1 mL à des sites d'administration différents), par voie intramusculaire (IM), puis une dose mensuelle de placebo par voie IM pendant 4 mois ;
- ➔ Groupe palivizumab/nirsévimab ou PALI/NIRS (n = 40) : une dose unique de nirsévimab de 200 mg (sous forme de 2 injections de 1 mL à des sites d'administration différents), par voie intra-musculaire (IM), puis une dose mensuelle de placebo par voie IM pendant 4 mois ;
- ➔ Groupe palivizumab/palivizumab ou PALI/PALI (n = 42) : une dose mensuelle de palivizumab (15mg/kg de poids corporel) par voie IM pendant 5 mois.

La majorité des sujets a été suivie jusqu'au jour 361 de la saison 2 : 96,7 % (174/180) dans le groupe NIRS/NIRS, 97,5 % (39/40) dans le groupe PALI/NIRS et 95,2 % (40/42) dans le groupe PALI/PALI.

La disposition des sujets inclus dans l'étude est décrite dans le Tableau VII.

Tableau VII. Disposition des sujets inclus dans l'étude MEDLEY (saisons 1 et 2)

Population	Globale		Cohorte Prématurés		Cohorte CLD-CHD		
Saison 1	NIRS	PALI	NIRS	PALI	NIRS	PALI	
Population ITT	616	309	407	208	209	101	
Population AT	614	304	406	206	208	98	
Saison 2	NIRS	PALI	NIRS	PALI	NIRS/NIRS	PALI/NIRS	PALI/PALI
Population ITT	NA	NA	NA	NA	180	40	42
Population AT	NA	NA	NA	NA	180	40	42

AT = as-treated ; CLD = chronic lung disease ; CHD = congenital heart disease ; ITT = intent-to-treat ; NIRS = nirsévimab ; PALI = palivizumab

Critères de jugement

Le critère de jugement principal a été la tolérance du nirsévimab, évaluée par la survenue de tous les événements indésirables reliés au traitement à l'étude.

Les principaux critères de jugement secondaires sans gestion de la multiplicité du risque alpha (critères exploratoires) ont été :

- ➔ l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures⁹ nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR (ou IVRI VRS PCM), principalement définies comme une bronchiolite ou une pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration pour la saison 1 et la saison 2 (population ITT) ;
- ➔ l'incidence de l'hospitalisation liée à une IVRI VRS chez les nourrissons dans les 150 jours suivant l'administration pour la saison 1 et la saison 2 (population ITT). D'après le protocole de l'étude, l'hospitalisation pour une IVRI liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour troubles respiratoires avec un test VRS positif dans les 2 jours suivants l'admission à l'hôpital, ou une résurgence de symptômes respiratoires chez un patient déjà hospitalisé avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif.

Annexe 3. Avis de la SFN et du GPIP sur la prévention des infections respiratoires basses à VRS dans la population néonatale, y compris la population des nouveau-nés prématurés (05/06/2023)



Avis de la Société Française de Néonatalogie et du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique sur la prévention des infections respiratoires basses à VRS dans la population néonatale, y compris la population des nouveau-nés prématurés

Texte du 05/06/2023

Rappel du contexte :

Chaque fin d'année en France, une vague épidémique de bronchiolite sévit et touche 30% des nourrissons âgés de moins d'un an. La bronchiolite se manifeste par des symptômes respiratoires associés parfois à de la fièvre et des difficultés d'alimentation. Le virus respiratoire syncytial (VRS) est le virus le plus fréquemment isolé en cas de prélèvement nasopharyngé. On estime que 2 à 5% des nourrissons de moins d'un an sont hospitalisés pour une bronchiolite à VRS chaque année, ce qui correspond à environ 30 000 enfants en France. L'âge reste le déterminant essentiel du risque d'hospitalisation avec un risque particulièrement important pour les nourrissons de moins de 6 mois.

La prématurité est un des facteurs de risque associé les plus importants d'infection respiratoire sévère à VRS, en raison du faible taux d'anticorps maternels et de la vulnérabilité pulmonaire des patients, en particulier pour ceux nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) et/ou présentant une dysplasie bronchopulmonaire.

Chaque année, l'épidémie de VRS est responsable d'une saturation des consultations en médecine de ville et hospitalière (urgences en premier lieu), ainsi que des services de pédiatrie générale et de réanimation-soins intensifs pédiatriques. A l'échelle individuelle, l'impact du VRS est aussi observable sur le long terme, à distance de l'épisode aigu, puisque les nourrissons ayant été hospitalisés pour une bronchiolite à VRS ont un risque majoré de développer une pathologie asthmatique.

La prévention de ces infections à VRS est donc primordiale. Elle repose en priorité sur les mesures barrières. La situation inédite de la crise sanitaire en 2020 a permis de démontrer l'efficacité de ces gestes barrières puisque les recommandations de prévention pour la Covid-19 se sont accompagnées d'une épidémie de bronchiolite historiquement faible et d'une remontée rapide et brutale dès la levée de ces mesures.

Pour les populations les plus à risque, incluant les nouveau-nés grands prématurés nés avant 29 SA, ceux nés avant 32 SA avec des facteurs de risque supplémentaires, ceux nés avec une cardiopathie congénitale ou une autre pathologie pulmonaire sévère, un moyen complémentaire de prévention ciblée est disponible. Il repose sur l'injection mensuelle durant la première saison épidémique d'un anticorps monoclonal, le palivizumab, à la posologie de 15 mg/kg/injection, qui a obtenu une AMM pour la prophylaxie des infections liées au VRS en 1999. Ce protocole, coûteux (plusieurs milliers

d'euros pour chaque patient) et contraignant (5 injections pendant l'hiver), est réservé aux enfants à haut risque. Chez les plus vulnérables, une nouvelle série d'injections peut être proposée lors de la deuxième saison épidémique. L'efficacité du palivizumab a été démontrée contre placebo sur le taux d'hospitalisation pour infection à VRS (4.8% versus 10.6% dans le groupe placebo soit 55% de réduction, $p < 0.001$) chez les nourrissons nés prématurés.

Données récentes :

La dernière saison épidémique de VRS a été particulièrement sévère et a ébranlé un système de soins déjà fragile, par son inattendue précocité engendrant une saturation des lits d'hospitalisation en médecine et en soins critiques pédiatriques, la nécessité de déprogrammer des interventions non urgentes pour libérer des places et des soignants, et des transferts inter-régionaux de patients.

Récemment, de nouvelles approches de prévention des infections respiratoires basses à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson ont été développées et étudiées. Elles reposent d'une part sur un nouvel anticorps monoclonal, le nirsevimab et d'autre part sur la vaccination des femmes enceintes contre le VRS.

Le nirsevimab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant dirigé contre le site O (hautement conservé) de la protéine F préconformée (il bloque ainsi la glycoprotéine en conformation préfusion). L'affinité de cet anticorps pour le VRS est supérieure à celle décrite pour le palivizumab. Il est actif in vitro contre les VRS de types A et B; des cas de résistance virale ont été rapportés exceptionnellement. En outre, le nirsevimab présente une modification de la région d'intérêt du site de liaison de l'IgG sur le récepteur néonatal Fc (FcRn), ce qui allonge considérablement sa demi-vie avec une efficacité qui se prolonge pendant au moins 5 mois, permettant d'envisager une seule injection pour couvrir une saison épidémique entière.

Récemment l'étude randomisée ouverte Harmonie a inclus plus de 8000 nouveau-nés et nourrissons en bonne santé et a comparé le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS entre ceux ayant reçu une injection unique de nirsevimab (Groupe intervention) et ceux ayant reçu les soins standards (Groupe contrôle). Le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS était réduit de 83% (0,3% versus 1,5%, $p < 0.001$). Avant l'étude Harmonie, plusieurs études randomisées contrôlées en double aveugle versus placebo issues du plan de développement du nirsevimab (notamment l'étude Melody) avaient déjà démontré l'efficacité du nirsevimab et son profil de tolérance (effets secondaires comparables au groupe placebo). Dans la population spécifique des nouveau-nés prématurés, une étude (Phase IIb) a inclus les nouveau-nés de 29 à 34+6 SA sans indication de palivizumab et a comparé le nirsevimab à un placebo. Le nombre d'hospitalisations pour VRS était réduit de 78% (0.8% versus 4.1%, $p < 0.001$). Une autre étude (étude Medley) a porté sur les prématurés à haut risque (éligibles à la prophylaxie palivizumab selon les critères habituels) et a comparé la tolérance du nirsevimab et du palivizumab, sans montrer de différences entre les deux groupes. Dans le cadre de cette étude, le taux sérique circulant de nirsevimab a été dosé et a montré la persistance d'un taux considéré comme protecteur plusieurs mois dans des proportions similaires à celles observées chez le nouveau-né à terme. Cette même étude a inclus également d'autres nouveau-nés vulnérables habituellement candidats à la prophylaxie par palivizumab (cardiopathies congénitales, maladies pulmonaires chroniques notamment les nouveau-nés porteurs de hernie congénitale diaphragmatique) et a montré des données similaires chez ces patients.

Ces éléments ont permis d'obtenir une AMM européenne du nirsevimab pour tous les nourrissons entrant dans leur première saison épidémique.

Aucune donnée n'est actuellement disponible concernant l'efficacité et la tolérance d'une injection de nirsevimab lors de la deuxième saison épidémique, chez les nourrissons les plus fragiles chez lesquels le palivizumab est actuellement recommandé. Les données de l'étude Medley chez ces nourrissons seront prochainement disponibles.

En parallèle de ces données sur le nirsevimab, d'autres données scientifiques ont récemment été publiées sur les résultats prometteurs d'un vaccin contre le VRS administré durant la grossesse, dans le but de proposer une prophylaxie passive aux nourrissons par transfert d'anticorps maternels. Une étude a inclus 7358 femmes enceintes, qui ont reçu de façon randomisée, contrôlée, en double aveugle le vaccin ou un placebo. L'injection d'une dose de vaccin bivalent RSVpreF a ainsi montré une réduction de 70% des cas d'infections sévères à VRS (0,5% versus 1,8%, $p < 0.001$). Le profil de sécurité du vaccin ne montrait pas de mauvaise tolérance.

Position de la SFN et du GPIIP :

La morbidité liée au VRS ainsi que l'impact de l'épidémie sur les systèmes de soins chaque année justifient de mobiliser toutes les stratégies de prévention à la population de tous les nourrissons.

La promotion de l'allaitement maternel, des mesures barrières et la lutte contre les agressions des voies respiratoires (environnement, tabagisme passif...) restent la priorité puisque d'autres virus que le VRS sont également impliqués dans les bronchiolites chaque hiver. Une éducation de la population générale à ces mesures barrières est fondamentale en première ligne de la lutte contre toutes les épidémies pédiatriques.

Par ailleurs, compte tenu des données d'efficacité du nirsevimab en population générale chez les nourrissons prématurés et en bonne santé, du profil de tolérance très rassurant, de la pharmacocinétique permettant un schéma à une seule injection, et du risque majoré d'hospitalisation pour infection à VRS avant l'âge de 6 mois, la SFN conjointement avec le GPIIP propose que le **nirsevimab puisse être administré à tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois au début de la prochaine période épidémique du VRS**. La dose validée dans les études précédentes et rentrant dans le cadre de l'AMM européenne est de 50mg pour les enfants de moins de 5kg et 100 mg pour les plus de 5 kg, qui étaient les doses administrées dans l'étude Harmonie.

Pour les nouveau-nés les plus vulnérables nés avant 32 SA et/ou présentant une maladie pulmonaire chronique et/ou une cardiopathie congénitale, la SFN et le GPIIP proposent d'étendre cette prophylaxie aux nourrissons âgés de **moins de 12 mois en début d'épidémie**, et de préférer la prophylaxie par nirsevimab plutôt que palivizumab en raison **de son efficacité, de son profil** de tolérance similaire et de la simplification du schéma d'injection qu'apporte l'augmentation de sa demi-vie (une seule injection au lieu de 5). Etant donnée la relative protection des nouveau-nés durant leur hospitalisation en service de néonatalogie, et compte tenu des données de pharmacocinétique montrant que le pic sérique est obtenu 6 jours après l'injection, il est proposé que **l'injection se fasse une semaine avant la sortie de l'hôpital**. Le prix pour le moment inconnu du nirsevimab sera potentiellement un argument supplémentaire en faveur de cet anticorps en comparaison du palivizumab car ce dernier est particulièrement onéreux. Le nirsevimab pourrait être également utilisé au cours de la deuxième saison épidémique pour les nourrissons les plus vulnérables actuellement concernés par la deuxième saison de palivizumab, avec une dose plus importante (200mg).

La SFN et le GPIIP recommandent en outre que l'injection de nirsevimab puisse être réalisée par tous les médecins, hospitaliers ou non, ainsi que par les infirmières et sages-femmes, sur prescription d'un

médecin. Pour les nouveau-nés naissant durant la période épidémique, cette prophylaxie pourra être administrée dès la maternité.

Cet avis de la SFN et du GPIP ne concerne que la saison épidémique 2023-2024 et sera réévalué à l'aune des données d'efficacité et de sécurité en pratique réelle, en particulier chez les grands prématurés. Dans ce but, la SFN et le GPIP demandent qu'un **observatoire ou registre d'utilisation soit financé et mis en place afin de collecter prospectivement des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation** chez tous les patients, notamment les plus vulnérables. En outre l'impact de la prophylaxie sur la dynamique de l'épidémie à l'échelle de la population éligible (c'est-à-dire y compris chez les patients n'ayant pas reçu l'anticorps) sera intéressant à étudier, puisque la protection d'une partie de la population à risque pourra diminuer la circulation du virus dans la population générale. La possible émergence de virus résistants au nirsevimab est aussi un point clé qui devra être surveillé par les études de virologie et génomique virale.

Le vaccin chez la femme enceinte n'a pas encore d'AMM mais sa place devra être considérée également dans une stratégie combinée avec le nirsevimab, à préciser car aucune étude n'est pour le moment disponible pour cela. Chez le nouveau-né prématuré, cette stratégie de prévention ne sera probablement pas suffisante en raison d'un transfert transplacentaire des anticorps de la mère au fœtus plus faible. Les mesures barrières et le nirsevimab seront donc privilégiés.

Enfin, il nous semble important que les autorités de santé et les pouvoirs publics communiquent largement auprès de la population générale autour de la prévention des épidémies saisonnières en pédiatrie et plus spécifiquement sur les stratégies de prévention des bronchiolites à VRS, pour aider les soignants et les sociétés savantes à diffuser les messages de santé publique, dans le but d'éviter la saturation des services de soins en ville et à l'hôpital.

Société Française de Néonatalogie

Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique

Cet avis a été rédigé au nom de la SFN et du GPIP par Marine Butin, Olivier Romain, Elsa Kermorvant, Xavier Durrmeyer, Pierre Kuhn, Florence Flamein et Mathilde Letouzey. Il a été approuvé à l'unanimité par le bureau de la SFN à l'exception de ceux de ses membres ayant des liens d'intérêt, qui n'ont pas participé au vote.