

AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

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

Synthèse de l'avis

Avis favorable au remboursement

<p>Place dans la stratégie thérapeutique</p>	<p>→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>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 saison de circulation du VRS :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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. <p>→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>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 (cf. rubrique 2.2 Prise en charge actuelle).</p>
<p>Service médical rendu (SMR)</p>	<p>→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>FAIBLE, au même titre que 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</p>

à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première 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.

→ **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.

Intérêt de santé publique (ISP)	Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique
Amélioration du Service médical rendu (ASMR)	<p>→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>Compte tenu :</p> <ul style="list-style-type: none">– 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 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) :<ul style="list-style-type: none">• 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 D5290C0003 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), d'événements indésirables 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 événements indésirables de type hypersensibilité, incluant l'anaphylaxie (18,1 % [111/614] versus 15,1 % [46/304]) ;– 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) n'apporte pas 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.

→ 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 infections des voies respiratoires inférieures causées par le virus respiratoire syncytial nécessitant une prise en charge médicale (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,
 - 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 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 EI majoritairement de grade 1 (léger) ou 2 (modéré) 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 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 cible	<p>→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>La population cible est estimée à 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année.</p> <p>→ Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)</p> <p>La population cible est estimée à 725 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum.</p>
Demande de données	<p>La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude pragmatique HARMONIE portant sur le suivi à 12 mois des enfants inclus (résultats attendus pour février 2024) dans un délai maximum d'un 1 an.</p> <p>La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal d'un an à compter de la date de cet avis.</p>
Autres demandes	<p>La Commission est favorable à la mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2023/24) 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, telles que relayées par les sociétés savantes de pédiatrie.</p>

Sommaire

1. Contexte	6
2. Environnement médical	7
2.1 Généralités sur la maladie	7
2.2 Prise en charge actuelle ³	9
2.3 Couverture du besoin médical	12
3. Synthèse des données	12
3.1 Données disponibles	12
3.2 Synthèse des données d'efficacité	13
3.3 Profil de tolérance	29
3.4 Résistance antivirale	34
3.5 Données d'utilisation	34
3.6 Modification du parcours de soins	35
3.7 Programme d'études	35
4. Discussion	35
5. Conclusions de la Commission de la Transparence	37
5.1 Place du médicament dans la stratégie thérapeutique ³	37
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	44
5.6 Demande de données	45
5.7 Autres recommandations de la Commission	45
6. Annexe	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 – Juillet 2023

1. Contexte

Résumé du motif d'évaluation	Inscription
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
Indication concernée par l'évaluation	Indication de l'AMM : « BEYFORTUS est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS. BEYFORTUS doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur ».
AMM (Autorisation de mise sur le marché)	Date initiale (procédure centralisée) : 31 octobre 2022 Date des rectificatifs et teneur : – Variation d'AMM en cours (attendue en T4 2023) pour la prophylaxie des enfants âgés de moins de 24 mois qui restent vulnérables à une maladie grave due au VRS pendant 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	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 avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS. <i>Cas particulier des nourrissons devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, se référer au RCP pour plus de précisions.</i>
Classe pharmacothérapeutique	Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1κ dirigé contre la protéine F du VRS en conformation 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 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 nM et KD = 1,22 nM respectivement pour les sous-types A et B du VRS. Le

	<p>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.</p> <p>Selon le RCP en vigueur : « D'après les données cliniques et pharmacocinétiques, la durée de protection conférée par le nirsévimab est d'au moins 5 mois. »</p>
Information au niveau international	<p>Selon les informations transmises par le laboratoire à la date du dépôt du dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pour l'Europe : BEYFORTUS (nirsévimab) n'est pris en charge dans aucun pays européen. Les dossiers de demande de prise en charge sont en cours d'évaluation ou vont être déposés. – Pour les Etats-Unis : une AMM a été octroyée le 17 juillet 2023 dans deux indications : <ul style="list-style-type: none"> • prévention des infections des voies respiratoires basses chez tous les nouveau-nés et nourrissons durant leur première saison de circulation du VRS • prévention des infections des voies respiratoires basses chez les enfants à risque élevé de maladie grave à VRS durant leur deuxième saison jusqu'à 24 mois.
Evaluation par la Commission	<ul style="list-style-type: none"> – Calendrier d'évaluation <ul style="list-style-type: none"> • Date d'examen et d'adoption : 19 juillet 2023. – Contributions de parties prenantes : audition des sociétés savantes (SPILF, SNPP, GPIP, SFP et CMG) et contribution écrite d'associations de patients (Association pour la prévention des risques de la santé et le bien-être des enfants et des futurs parents, Association 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 maladie

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus de la famille des *Paramyxoviridae* (genre *Orthopneumovirus*) avec un tropisme pulmonaire et des voies respiratoires. C'est un virus à ARN monocaténaire de polarité négative, à capsid à symétrie hélicoïdale et enveloppé. Il s'agit d'un virus saisonnier avec deux sérotypes (VRS A et VRS B) qui peuvent être présents au cours d'une même saison épidémique ou en alternance. Ce virus est constitué de 11 glycoprotéines virales dont les glycoprotéines de l'enveloppe virale G (protéine d'attachement) et F (protéine de fusion) qui sont nécessaires à la liaison du virus à l'épithélium respiratoire et à l'infection des cellules respiratoires. La variabilité de la protéine G détermine le sérotype A ou B du VRS, alors que la protéine F est largement conservée entre les sérotypes.

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

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

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

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

Épidémiologie

En climat tempéré dans l'hémisphère nord, l'infection à VRS se manifeste en général par une épidémie entre les mois de novembre et février, avec un pic atteint au mois de décembre.

En France, on estime que la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de deux ans, soit ce qui représente environ 480 000 cas par an ; 2 à 3 % des nourrissons de moins d'un an seraient hospitalisés pour une bronchiolite plus sévère chaque année ; la bronchiolite serait responsable de moins de 1 % des décès dans cette classe d'âge^{2,3}.

¹ HAS. Intérêt des tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) antigéniques COVID/grippe et COVID/grippe/VRS en ville. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3444489/fr/interet-des-tests-rapides-d-orientation-diagnostique-trod-antigeniques-covid/grippe-et-covid/grippe/vrs-en-ville [Consulté le 13/06/2023].

² Santé Publique France. Bronchiolite. Mise à jour le 20/04/2022. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/bronchiolite/la-maladie/#tabs> [Consulté le 09/06/2023].

³ Haute Autorité de Santé. Prise en charge du 1er épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois [Consulté le 09/06/2023].

2.2 Prise en charge actuelle³

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.

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
SpO ₂ à l'éveil en air ambiant	> 92 %	90 % < SpO ₂ % ≤ 92 %	≤ 90 % ou cyanose
Alimentation**	> 50 %	< 50 % sur 3 prises consécutives	Réduction importante ou refus
Interprétation	Les formes légères sont définies par la présence de tous les critères	Les formes modérées sont définies par la présence d' au moins un des critères (non retrouvés dans les formes graves)	Les formes graves sont définies par la présence d' au moins un des critères de gravité

* Les signes de luttés 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 ($\geq 46-50$ mmHg) 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
Anticorps monoclonal				
SYNAGIS (palivizumab) AstraZeneca AB	<p>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 :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Enfants nés à 35 semaines d'âge gestationnel ou moins et de moins de 6 mois au début de l'épidémie saisonnière à VRS, – Enfants de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois, – Enfants de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique. 	19/12/2007	Faible (ISP)	<p>ASMR IV dans la stratégie de prise en charge :</p> <ul style="list-style-type: none"> – 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 oxygène-dépendance 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 oxygène-dépendance 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, ...) ⁴. Ces mesures ont pour objectif de diminuer le risque de transmission et donc d'infection des nourrissons les plus jeunes et les plus fragiles.

⁴ Santé Publique France. Épidémie de bronchiolite en France : rappel des recommandations de prévention et de prise en charge. Disponible en ligne : <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2022/epidemie-de-bronchiolite-en-france-rappel-des-recommandations-de-prevention-et-de-prise-en-charge> [Consulté le 07/06/2023].

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.

3. Synthèse des données

3.1 Données disponibles

L'évaluation de BEYFORTUS (nirsévimab) repose sur 4 études cliniques et une analyse groupée pré-spécifiée au protocole :

- **Une étude de phase IIb (D5290C00003, NCT02878330)⁵, chez des nourrissons, en bonne santé, nés prématurés (AG ≥ 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 virus respiratoire syncytial (VRS) ;
- **Une étude de phase III (MELODY, NCT03979313)⁶, chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 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 infections des voies respiratoires inférieures (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)⁷, chez des nourrissons nés très grands prématurés (AG ≤ 35 semaines) au cours de leur première saison d'exposition au VRS (cohorte prématurés) et des nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur première et deuxième saison d'exposition au VRS (cohorte CHD-CLD)**, contrôlée versus palivizumab, randomisée, en double aveugle, multicentrique (hémisphères nord et sud), d'une durée de 361 jours, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab ;
- **Une étude de phase IIIb (HARMONIE, NCT05437510), chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 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

⁵ 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.

⁶ 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.

⁷ Domachowske J et al; MEDLEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894.

l'efficacité du nirsévimab par rapport à l'absence d'intervention en termes de prévention du risque d'hospitalisation due au VRS.

A noter qu'à ce jour, l'étude HARMONIE n'a pas fait l'objet d'une publication et n'a pas été examinée par les autorités d'enregistrement dans le cadre de l'AMM européenne.

3.2 Synthèse des données d'efficacité

3.2.1 Etude clinique D5290C00003 (NCT02878330)⁵

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase IIb, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (194 centres dans 23 pays : 17 pays de l'hémisphère nord et 6 pays de l'hémisphère sud [Argentine, Australie, Brésil, Chili, Nouvelle-Zélande et Afrique du Sud]), dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du nirsévimab (dose unique de 50 mg par voie intramusculaire) sur la prévention des infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez 1 453 nourrissons, en bonne santé, nés prématurés (âge gestationnel [AG] compris entre 29 semaines et 0 jour à 34 semaines et 6 jours) au cours de leur première saison d'exposition au VRS.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- Les nourrissons en bonne santé, nés avant le terme (AG compris entre 29 semaines 0 jour à 34 semaines 6 jours), âgés d'1 an ou moins (\leq 8 mois pour les nourrissons nés en Europe) et qui étaient confrontés à leur 1^{ère} saison épidémique à VRS.

Les principaux critères de non-inclusion étaient :

- Une maladie aiguë au moment de la randomisation ;
- La fièvre ou une maladie des voies respiratoires inférieures dans les 7 jours précédant la randomisation ;
- Une infection active par le VRS ou des antécédents connus d'infection par le VRS ;
- Les nourrissons éligibles à recevoir une prophylaxie contre le VRS (selon des recommandations locales, nationales ou de l'*American Academy of Pediatrics*), ou 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) ;
- Une anomalie congénitale des voies respiratoires cliniquement significative ;
- Les antécédents de maladie pulmonaire chronique/dysplasie bronchopulmonaire ;
- Une cardiopathie congénitale (à l'exception des cardiopathies congénitales non compliquées) ;
- Une immunodéficience connue incluant une infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 151 jours avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 361 jours.

Dans cette étude, l'inclusion des patients a couvert la période du 03/11/2016 (1^{er} patient inclus) au 06/12/2018 (dernier patient inclus). L'analyse principale a été effectuée en date du 03/05/2021.

Traitements reçus

Au cours de la saison épidémique à VRS, un total de 1 453 nourrissons a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir dans le :

- Groupe expérimental (n = 969) : une dose unique de nirsévimab de 50 mg par voie intramusculaire ;

- Groupe comparateur (n = 484) : une dose unique de solution saline à 0,9 % (placebo) par voie intramusculaire.

A noter que tous les nourrissons ont reçu une dose de 50 mg quel que soit leur poids corporel. Ainsi, les résultats en sous-groupe des nourrissons pesant moins de 5 kg seront présentés dans cette rubrique en cohérence avec la posologie retenue dans le cadre de l'AMM (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration du RCP).

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).

Au total, 6 sujets n'ont pas reçu de traitement à l'étude (3 sujets dans chaque groupe). Deux sujets randomisés dans le groupe placebo ont reçu incorrectement le nirsévimab ; ces deux sujets ont été inclus dans le groupe nirsévimab dans la population effectivement traitée (*As-treated Population*)⁸.

La majorité des sujets a complété le suivi de 361 jours défini selon le protocole de l'étude : 94,2 % (913/969) dans le groupe nirsévimab et 93,8 % (454/484) dans le groupe placebo.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** a 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 (population ITT).

Le **critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha** a été l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une IVRI VRS (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 récurrence de symptômes respiratoires chez un patient déjà hospitalisé avec une mesure objective de l'aggravation de l'état respiratoire et un test VRS positif.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement d'efficacité sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

A noter que les nourrissons qui ont été amenés chez un professionnel de santé pour une maladie respiratoire (hospitalisation ou ambulatoire) ont été évalués pour la survenue d'une IVRI associée au VRS.

Population de l'étude

A l'inclusion, la majorité (64,8 %, [905/1 453]) des nourrissons était née avec une prématurité moyenne¹⁰ (AG ≥ 32 à < 35 semaines) contre 35,2 % (491/1 453) des nourrissons nés avec une grande prématurité¹⁰ (AG ≥ 29 à < 32 semaines). Les nourrissons étaient âgés en moyenne de 3,29 ($\pm 2,25$)

⁸ Population effectivement traitée correspond aux sujets qui ont été effectivement traités par l'un des deux traitements.

⁹ L'infection des voies respiratoires inférieures était définie selon le protocole par l'observation de l'un des signes suivants à l'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (ex. ronchi, râles, râles crépitants ou sibilants) ; et d'au moins un signe de sévérité clinique (augmentation de la fréquence respiratoire [âge < 2 mois : ≥ 60 respirations/min ; 2 à 6 mois : ≥ 50 respirations/min ; 6 à 24 mois : ≥ 40 respirations/min], hypoxémie [en air ambiant : SaO₂ < 95 % à des altitudes ≤ 1800 m ou < 92 % à des altitudes > 1800 m], insuffisance hypoxémique ou respiratoire aiguë, survenue d'une apnée, battement des ailes du nez, tirage, gémissements ou déshydratation due à la détresse respiratoire).

¹⁰ 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). Naissances prématurées. Disponibles sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=On%20consid%C3%A8re%20comme%20pr%C3%A9matur%C3%A9%20un,avant%2037%20semaines%20de%20grossesse.> [Consulté le 13/06/2023].

mois dont 53,2 % (773/1 453) étaient âgés de $\leq 3,0$ mois, 52,4 % (761/1 453) étaient de sexe masculin et la majorité avait un poids corporel ≤ 5 kg (61,0 %, [881/1 453]). La majorité des nourrissons a été inclus dans l'hémisphère nord (68,0 %, [988/1 453]) contre 32,0 % (465/1 453) dans l'hémisphère sud. Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe placebo.

Résultats

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration (**critère de jugement principal**) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo : 2,6 % (25/969) versus 9,5 % (46/484), soit une réduction relative du risque (RRR) de 70,1 %, IC_{95%} = [52,3 ; 81,2], $p < 0,0001$.

Analyse en sous-groupe

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration en fonction du poids corporel à J1 a été de :

- **Poids $\leq 2,5$ kg : 1,1 % (2/186) dans le groupe nirsévimab versus 9,4 % (9/96) dans le groupe placebo, soit une RRR de 88,5 %, IC_{95%} = [48,0 ; 97,5] ;**
- **Poids $> 2,5$ à ≤ 5 kg : 1,5 % (6/399) dans le groupe nirsévimab versus 8,5 % (17/200) dans le groupe placebo, soit une RRR de 82,3 %, IC_{95%} = [55,8 ; 92,9] ;**
- Poids > 5 kg : 4,5 % (17/379) dans le groupe nirsévimab versus 10,8 % (20/185) dans le groupe placebo, soit une RRR de 58,5 %, IC_{95%} = [22,7 ; 77,7].

Ces résultats ont été cohérents avec celui de l'analyse d'efficacité principale. A noter que dans le sous-groupe des nourrissons pesant > 5 kg, la quantité d'effet semble moindre et pourrait être expliquée par une concentration sous-optimale de nirsévimab (chez les sujets > 5 kg, la dose reçue est inférieure à celle validée dans le schéma posologique de l'AMM, à savoir une dose unique de 100 mg de nirsévimab chez les sujets > 5 kg).

Les résultats du critère de jugement principal sur les autres sous-groupes (selon l'âge gestationnel, le sexe, l'origine ethnique, l'âge à l'inclusion et l'hémisphère de résidence) ont été cohérents avec ceux de la population générale.

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration (**critère de jugement secondaire**) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo : 0,8 % (8/969) versus 4,1 % (20/484), soit une RRR de 78,4 %, IC_{95%} = [51,9 ; 90,3], $p = 0,0002$.

Analyse en sous-groupe

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration en fonction du poids corporel à J1 a été de :

- **Poids $\leq 2,5$ kg : 1,1 % (2/186) dans le groupe nirsévimab versus 4,2 % (4/96) dans le groupe placebo ;**
- **Poids $> 2,5$ à ≤ 5 kg : 0,3 % (1/399) dans le groupe nirsévimab versus 4,5 % (9/200) dans le groupe placebo ;**
- Poids > 5 kg : 1,3 % (5/379) dans le groupe nirsévimab versus 3,8 % (7/185) dans le groupe placebo.

Ces résultats ont été cohérents avec celui de l'analyse d'efficacité secondaire.

Les différences observées sur les critères d'efficacité ont été similaires tout au long de la période des 150 jours suivant l'administration de la dose et selon les emplacements géographiques (hémisphère nord ou sud) et les sous-types de VRS.

Qualité de vie

L'impact sur la qualité de vie des nourrissons a été évaluée par l'absentéisme d'un nourrisson à la crèche ou d'un parent au travail dans l'étude D5290C00003. Néanmoins, compte tenu du caractère exploratoire de cette analyse, aucune conclusion formelle ne peut être tirée de ses résultats.

Anticorps anti-médicament

Des anticorps anti-médicament (ou *anti-drug antibody*, ADA) ont été détectés post-inclusion chez 5,6 % (52/929) des sujets ayant reçu du nirsévimab et chez 3,8 % (18/469) de ceux ayant reçu un placebo. Les concentrations sériques de nirsévimab au cours du temps ont été comparables chez les sujets positifs et ceux négatifs aux anticorps anti-médicament.

Au cours de la période de 150 jours suivant l'administration de la dose, un sujet traité par nirsévimab qui a eu une IVRI associée au VRS, sous surveillance médicale, avait des anticorps anti-médicament détectés par des tests de laboratoire. L'IVRI a été déclarée au jour 46 ; le seul titre positif d'anticorps anti-médicament détecté (1:100) a été rapporté au jour 91.

Aucune différence n'a été détectée entre les groupes quant à la survenue d'événements indésirables au cours de la période de suivi en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-médicament.

3.2.2 Etude clinique MELODY (NCT03979313)⁶

Objectif et schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, contrôlée versus placebo, randomisée, en double aveugle, multicentrique (150 centres dans 20 pays de l'hémisphère nord en 2019 et 10 centres dans 1 pays de l'hémisphère sud en 2020), dont l'objectif était de démontrer l'efficacité du nirsévimab sur la prévention des IVRI dues au VRS chez 1 490 nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 35 semaines et 0 jour) au cours de leur première saison d'exposition au VRS.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ Les nourrissons en bonne santé, nés à terme et prématurés (AG \geq 35 semaines 0 jour), âgés d'1 an ou moins et qui étaient confrontés à leur 1^{ère} saison épidémique au VRS (au Japon, les nourrissons en bonne santé devaient être nés prématurés à partir de 36 semaines 0 jour d'AG) ;
- ➔ Les nourrissons atteints de mucoviscidose et de trisomie 21 appelée aussi syndrome de Down (sauf pour le Japon).

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 ;
- ➔ Les nourrissons éligibles à recevoir une prophylaxie contre le VRS (selon des recommandations locales ou nationales) ou 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 antécédents de traitement par anticorps monoclonal ou polyclonal (immunoglobuline contre l'hépatite B, immunoglobuline IV) ;
- Une crise chronique ou un trouble neurologique évolutif ou instable ;
- Une anomalie congénitale des voies respiratoires cliniquement significative ou antécédents de maladie pulmonaire chronique/dysplasie bronchopulmonaire ;
- Une cardiopathie congénitale (à l'exception des cardiopathies congénitales non compliquées) ;
- Une immunodéficience connue incluant une infection au VIH.

La durée de la phase randomisée, en double aveugle, de l'étude a été de 151 jours avec un suivi en ouvert pour la tolérance jusqu'à 510 jours.

Dans cette étude, 1 027 sujets situés dans l'hémisphère nord, ont été inclus durant la période du 23/07/2019 (1^{er} patient inclus) au 30/11/2019 (dernier patient inclus) et ont été suivis à travers la saison épidémique à VRS de 2019 à 2020. Lors de la période du 08/01/2020 au 15/03/2020, 462 sujets situés dans l'hémisphère sud (Afrique du Sud) ont été inclus et ont été suivis à travers la saison épidémique à VRS de 2020. L'analyse principale a été effectuée en date du 11/03/2021.

A noter que le protocole de l'étude prévoyait d'inclure au moins 3 000 sujets pour évaluer l'efficacité et la tolérance du nirsévimab. En raison de l'impact de la pandémie de la COVID-19 (confinement et mesures barrières), le protocole a été amendé, en consultation avec les autorités réglementaires, afin de permettre une analyse d'efficacité à partir des 1 500 premiers sujets inclus dans l'étude et d'inclure les 1 500 autres patients (inclus après la saison épidémique au VRS de l'hémisphère nord de 2020) dans une cohorte complémentaire pour mesurer la sécurité du nirsévimab. Ainsi, l'étude comporte 2 cohortes : une cohorte primaire (N ~ 1 500 sujets) et une cohorte de sécurité complémentaire (N ~ 1 500 sujets) ; pour un total de 3 000 sujets. **Compte tenu de la circulation largement réduite du VRS en raison des mesures sanitaires liées au COVID-19, les analyses d'efficacité effectuées dans l'analyse primaire pour la cohorte primaire serviront à évaluer l'efficacité du nirsévimab dans la population étudiée. Bien que des données d'efficacité soient également recueillies pour la cohorte de sécurité complémentaire, seuls des résumés descriptifs seront fournis et il n'est pas prévu de regrouper les données d'efficacité de la cohorte de sécurité avec celles de la cohorte primaire. Les cohortes primaire et de sécurité, individuellement et combinées, serviront à évaluer la sécurité du nirsévimab.**

Ainsi, les données cliniques d'efficacité de l'étude MELODY présentées dans le présent avis porteront uniquement sur la cohorte primaire.

Traitements reçus

Au cours de la saison épidémique à VRS, un total de 1 490 nourrissons a été randomisé (ratio d'allocation 2 :1) pour recevoir dans le :

- Groupe expérimental (n = 994) : 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 ;
- Groupe comparateur (n = 496) : une dose unique de solution saline (placebo), par voie intramusculaire.

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 : 92,0 % (914/994) dans le groupe nirsévimab et 91,3 % (453/496) dans le groupe placebo. Seuls 9,0 % (89/994) des sujets du groupe nirsévimab et

8,7 % (43/496) des sujets du groupe placebo ont complété le suivi de 510 jours défini selon le protocole de l'étude.

Critères de jugement

Le **critère de jugement principal** a 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 (population ITT1¹¹).

Le **critère de jugement secondaire avec contrôle du risque alpha** a été l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une IVRI VRS (population ITT1¹¹). 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.

En l'absence de méthode de contrôle du risque alpha, les autres critères de jugement sont considérés comme exploratoires et ne sont par conséquent pas décrits dans cet avis.

Il convient de mentionner que les sujets qui n'ont pas eu d'IVRI associée au VRS et qui n'ont pas été suivis pendant 150 jours après l'injection, ont été considérés comme des données manquantes imputées selon l'incidence observée d'IVRI associée au VRS dans le groupe placebo au moyen d'une imputation multiple.

Population de l'étude (cohorte primaire – population ITT1)

A l'inclusion, la majorité (86,0 %, [1 280/1 490]) des nourrissons était née à terme¹⁰ (AG ≥ 37 semaines) contre 14,0 % (208/1 490) des nourrissons nés avec une prématurité tardive¹⁰ (AG ≥ 35 à < 37 semaines). Les nourrissons étaient âgés en moyenne de 2,95 (± 2,22) mois dont 57,9 % (862/1 490) étaient âgés de ≤ 3,0 mois, et 51,6 % (769/1 490) étaient de sexe masculin. Seuls 40 % (595/1 490) des nourrissons avaient un poids corporel < 5 kg. La majorité des nourrissons a été incluse dans l'hémisphère nord (69,0 %, [1 028/1 490]) contre 31,0 % (462/1 490) dans l'hémisphère sud. Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe placebo.

A noter que 4 nourrissons étaient atteints de maladies sous-jacentes graves et stables : 1 cas de mucoviscidose dans le groupe placebo et 3 cas de trisomie 21 dans le groupe nirsévimab.

Résultats (cohorte primaire – population ITT1)

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration (**critère de jugement principal**) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo : 1,2 % (12/994) versus 5,0 % (25/496), **soit une RRR de 74,5 %, IC_{95%} = [49,6 ; 87,1], p < 0,001.**

Les résultats des analyses en sous-groupe du critère de jugement principal selon l'âge gestationnel, le sexe et l'origine ethnique ont été cohérents avec ceux de la population générale. Cependant, une efficacité relative plus faible a été observée chez les nourrissons les plus jeunes (âge à la randomisation ≤ 3,0 mois contre > 3,0 mois) et ayant un poids corporel à la randomisation plus faible (< 5 kg contre ≥ 5 kg).

¹¹ La population ITT1 correspond aux sujets randomisés et issus de la cohorte primaire. Dans cette population, les données seront analysées en fonction de leur groupe de traitement randomisé.

Les sujets d'Afrique du Sud n'ont contribué à aucun événement dans l'estimation du critère de jugement principal en raison d'une faible incidence de VRS pendant la pandémie de Covid-19. Cependant, la transmission non saisonnière du VRS a commencé après le jour 151, avec 12 cas survenus jusqu'au jour 361 (6/308 [1,9 %] dans le groupe nirsévimab et 6/154 [3,9 %] dans le groupe placebo).

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration (**critère de jugement secondaire**) a été de 0,6 % (6/994) dans le groupe nirsévimab contre 1,6 % (8/496) dans le groupe placebo, **soit une RRR de 62,1 %, IC_{95%} = [-8,6 ; 86,8], NS.**

Ainsi, la supériorité du nirsévimab par rapport au placebo en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS PCM dans les 150 suivant l'administration n'a pas été démontrée sur le plan statistique.

Qualité de vie

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

Anticorps anti-médicament

Des anticorps anti-médicament ont été détectés post-inclusion chez 6,1 % (58/951) des sujets ayant reçu du nirsévimab et chez 1,1 % (5/473) de ceux ayant reçu un placebo. Les concentrations sériques de nirsévimab au cours du temps jusqu'au jour 151 ont été comparables chez les sujets positifs et ceux négatifs aux anticorps anti-médicament.

Au cours de la période de suivi de 361 jours, les concentrations sériques de nirsévimab ont été généralement plus faibles chez les nourrissons ayant des anticorps anti-médicament que chez ceux n'ayant pas de tels anticorps anti-médicament. Par ailleurs, plus les nourrissons avaient des anticorps anti-médicaments, plus la concentration sérique du nirsévimab était inférieure à la limite de quantification par rapport à ceux qui n'avaient pas d'anticorps anti-médicament ; ce qui indique que la présence d'anticorps anti-médicament a eu une influence sur la pharmacocinétique du nirsévimab notamment entre les jours 151 et 361 post-administration

Des anticorps anti-médicament ont été détectés chez 2/12 des sujets traités par nirsévimab qui ont développé une IVRI VRS PCM au cours de la période de 150 jours suivant l'administration (les deux nourrissons avaient un titre de 1:400 au jour 151).

Aucune différence n'a été détectée entre les groupes quant à la survenue d'événements indésirables au cours de la période de suivi en fonction de la présence ou non d'anticorps anti-médicament.

3.2.3 Analyse groupée pré-spécifiée au protocole (MELODY et D5290C00003)

Objectif de l'analyse

Il s'agit d'une analyse groupée pré-spécifiée au protocole de l'étude MELODY dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du nirsévimab en termes de réduction de l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS chez les nourrissons nés à terme ou prématurés. La population d'analyse comprend celle issue de la population ITT1 de l'étude MELODY (1 460 nourrissons issus de la cohorte primaire) et la population ITT de l'étude D5290C00003 (860 nourrissons ayant un poids corporel < 5 kg à la randomisation).

Une stratégie de test hiérarchique a été pré-définie selon le protocole. Le test statistique de l'hypothèse nulle selon laquelle l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS PCM entre les groupes

nirsévimab et placebo est la même ne sera effectué que si le critère de jugement primaire a été atteint avec une valeur de $p \leq 0,05$.

Résultat

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons nés à terme et prématurés des études D5290C00003 (nourrissons ayant un poids corporel < 5 kg à la randomisation) et MELODY (cohorte primaire) au cours de leur première saison d'exposition au VRS a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe placebo : 0,6 % (9/1 564) versus 2,7 % (21/786), **soit une RRR de 77,3 %, IC_{95%} = [50,3 ; 89,7], p = 0,0002.**

Cependant, les résultats de cette analyse doivent être interprétés avec précaution en raison d'une hétérogénéité entre études non prise en compte dans l'analyse groupée, qu'il s'agisse d'une hétérogénéité des schémas d'étude (étude de phase IIb et étude de phase III), des populations (en termes d'âge gestationnel, avec 64 % de nourrissons nés avec une prématurité moyenne dans l'étude de phase IIb et 86 % de nourrissons nés à terme dans l'étude de phase III), mais aussi de centres et de périodes.

3.2.4 Etude clinique MEDLEY (NCT03959488)⁷

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 (1^{ère} 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 ≤ 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.

Actuellement, le périmètre de l'AMM de BEYFORTUS (nirsévimab) se limitant chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS, seules les données d'efficacité de la première saison seront considérées. A contrario, les données d'efficacité de la deuxième saison seront présentées uniquement à titre indicatif.

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 ≤ 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 intramusculaire (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 III.

Tableau III. 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 (cf. rubrique 3.3 Profil de tolérance).

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.

Population de l'étude (population ITT - saison 1)

A l'inclusion de la saison 1, 41,9 % (388/925) des nourrissons étaient nés avec une prématurité moyenne¹⁰ (AG ≥ 32 à < 35 semaines), 21,6 % (200/925) avec une très grande prématurité¹⁰ (AG < 29 semaines), 21,5 % (199/925) avec une grande prématurité (AG ≥ 29 à < 32 semaines) et 14,9 % (138/925) avec une prématurité tardive (AG ≥ 35 semaines). Les nourrissons étaient âgés en moyenne de 3,91 (± 2,55) mois dont 45,2 % (418/925) étaient âgés de ≤ 3,0 mois, 53,5 % (495/925) des sujets étaient de sexe masculin et la majorité avait un poids corporel < 5 kg (56,5 %, [518/925]). La majorité des nourrissons a été incluse dans l'hémisphère nord (92,1 %, [852/925]) contre 7,9 % (73/925) dans l'hémisphère sud. Dans la population ITT, 23,5 % (217/925) des nourrissons étaient atteints d'une maladie pulmonaire chronique (cohorte des prématurés : 0,0 % [0/615] et cohorte CLD-CHD : 70,0 % [217/310]) et 11,2 % (104/925) d'une cardiopathie congénitale (cohorte des prématurés : 0,0 % [0/615] et cohorte CLD-CHD : 33,5 % [104/310]). Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe palivizumab.

Population de l'étude (population ITT - saison 2)

L'indication de l'AMM de BEYFORTUS (nirsévimab) se limitant uniquement aux nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison d'exposition au VRS, les résultats suivants sont décrits à titre indicatif.

A l'inclusion de la saison 2, 39,3 %, (103/262) des nourrissons étaient nés avec une très grande prématurité¹⁰ (AG < 29 semaines), 30,5 % (80/262) avec une prématurité tardive¹⁰ (AG ≥ 35 semaines), 16,4 % (43/262) avec une grande prématurité¹⁰ (AG ≥ 29 à < 32 semaines) et 13,7 % (36/262) avec une prématurité moyenne¹⁰ (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/NRS 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/NRS 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 (population ITT - saison 1)

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.

L'incidence des IVRI VRS PCM dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons nés prématurés ou ayant des maladies pulmonaires chronique ou des cardiopathie congénitale au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère exploratoire**) a été faible et comparable entre les deux groupes : 0,6 % (4/616) dans le groupe nirsévimab versus 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab.

L'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS dans les 150 jours suivant l'administration chez des nourrissons nés prématurés ou ayant des maladies pulmonaires chroniques ou des cardiopathies congénitales au cours de leur première saison au VRS (**critère exploratoire**) a été faible et comparable entre les deux groupes : 0,3 % (2/616) dans le groupe nirsévimab versus 0,6 % (2/309) dans le groupe palivizumab.

Résultats (population ITT - saison 2)

L'indication de l'AMM de BEYFORTUS (nirsévimab) se limitant uniquement aux nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison au VRS, les résultats suivants sont décrits à titre indicatif.

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 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 sujet du groupe PALI/PALI a eu une hospitalisation liée à une IVRI VRS entre les jours 150 et 361 post-administration.

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, ce qui suggère qu'il n'y avait pas d'amorçage immunitaire chez les sujets ayant reçu une dose préalable de nirsévimab.

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.

3.2.5 Etude clinique HARMONIE (NCT05437510)

A noter qu'à ce jour, cette étude n'a pas fait l'objet d'une publication et n'a pas été examinée par les autorités d'enregistrement dans le cadre de l'AMM européenne.

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.

Les principaux critères d'inclusion étaient :

- ➔ 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 1^{ère} 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 randomisée¹³). 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 randomisée¹³) 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.

A noter que les résultats des critères exploratoires sont présentés uniquement à titre indicatif dans le cadre de cet avis.

Population de l'étude (population randomisée)

A l'inclusion, la majorité (85,2 %, [6 868/8 058]) des nourrissons était née à terme¹⁰ (AG ≥ 37 semaines), contre 13,8 % (1 108/8 058) des nourrissons nés avec une prématurité¹⁰ (AG < 37 semaines). La moitié (50,0 %, [4 026/8 058]) des nourrissons était née en saison épidémique au VRS. Les nourrissons étaient âgés en moyenne de 4,51 (± 3,32) mois dont 48,6 % (3 916/8 058) étaient âgés de ≤ 3,0 mois, 52,1 % (4 195/8 058) étaient de sexe masculin et 38,0 % (3 061/8 058) de poids corporel < 5 kg. La majorité des nourrissons a été incluse au Royaume-Uni (50,8 %, [4 092/8 058]), suivie de la France (27,0 %, [2 177/8 058]) puis de l'Allemagne (22,2 %, [1 789/8 058]). Les caractéristiques démographiques ont été comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe sans intervention.

¹² Les symptômes couramment associés aux infections des voies respiratoires inférieures comprennent notamment : des signes cliniques (rhonchi, râles, crépitements ou respiration sifflante), une augmentation de la fréquence respiratoire au repos (âge < 2 mois : ≥ 60 respirations/min ; 2 à 6 mois : ≥ 50 respirations/min ; > 6 mois : ≥ 40 respirations/min), une hypoxémie (en air ambiant : saturation en oxygène < 95 %).

¹³ Population randomisée ou *all randomized set* correspond à l'ensemble des sujets randomisés soit dans le groupe nirsévimab soit dans le groupe sans intervention. Tous les sujets ont été analysés en fonction de leur groupe d'intervention.

Résultats

Dans la population randomisée, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI VRS au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère de jugement principal**) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe sans intervention : 0,3 % (11/4 037) versus 1,5 % (60/4 021), soit une RRR de 83,2 %, IC_{95%} = [67,8 ; 92,0], p < 0,0001.

L'analyse du critère principal dans la population *per protocol* a montré un résultat similaire à celui obtenu dans la population randomisée.

Dans la population randomisée, l'incidence des IVRI VRS très graves au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère de jugement secondaire**) a été significativement plus faible dans le groupe nirsévimab par rapport au groupe sans intervention : 0,12 % (5/4 037) versus 0,47 % (19/4 021), soit une RRR de 75,7 %, IC_{95%} = [32,8 ; 92,9], p = 0,0036.

Dans la population randomisée, les incidences des hospitalisations dues à une IVRI VRS dans chaque pays et au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère de jugement secondaire**) ont été :

- En France : 0,3 % (3/1 090) dans le groupe nirsévimab versus 2,3 % (25/1 087) dans le groupe sans intervention, soit une RRR de 89,6 %, IC_{95%} = [58,7 ; 98,7], p < 0,0001 ;
- Au Royaume-Uni : 0,1 % (3/2 052) dans le groupe nirsévimab versus 0,8 % (17/2 040) dans le groupe sans intervention, soit une RRR de 83,4 %, IC_{95%} = [34,3 ; 97,6], p = 0,0033 ;
- En Allemagne : 0,6 % (5/895) dans le groupe nirsévimab versus 2,0 % (18/894) dans le groupe sans intervention, soit une RRR de 74,2 %, IC_{95%} = [27,9 ; 92,5], p = 0,0063.

Dans la population randomisée, l'incidence des hospitalisations liées à une IVRI toute cause au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère exploratoire**) a été de : 1,1 % (45/4 037) dans le groupe nirsévimab versus 2,4 % (98/4 021), soit une RRR de 58,0 %, IC_{95%} = [39,7 ; 71,2].

Dans la population randomisée, les recours aux soins de santé liés à une IVRI au cours de leur première saison d'exposition au VRS (**critère exploratoire**) ont été :

- Durée médiane de l'hospitalisation, en jours (min-max.) : 6,0 (2-10) dans le groupe nirsévimab versus 5,0 (2-13) dans le groupe sans intervention,
- Admission en unité de soins intensifs : < 0,1 % (2/4 037) dans le groupe nirsévimab versus 0,2 % (8/4 021) dans le groupe sans intervention,
- Durée médiane en unité de soins intensifs, en jours (min-max.) : 6,0 (4-8) dans le groupe nirsévimab versus 5,5 (1-9) dans le groupe sans intervention,
- Supplémentation en oxygène : 0,2 % (10/4 037) dans le groupe nirsévimab versus 1,2 % (49/4 021) dans le groupe sans intervention,
- Réhydratation par perfusion : 0,1 % (5/4 037) dans le groupe nirsévimab versus 0,6 % (23/4 021) dans le groupe sans intervention.

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.

3.3 Profil de tolérance

Données des études cliniques

→ Etude clinique D5290C00003 (NCT02878330)

Dans la population effectivement traitée, les événements indésirables (EI) ont été rapportés chez 86,2 % (834/968) dans le groupe nirsévimab et 86,8 % (416/479) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (40,8 % [395/968] versus 35,5 % [170/479]), rhinopharyngites (16,9 % [164/968] versus 19,6 % [94/479]), gastroentérites (12,6 % [122/968] versus 9,6 % [46/479]), pyrexies (11,5 % [111/968] versus 13,4 % [64/479]), rhinites (11,5 % [111/968] versus 10,4 % [50/479]) et diarrhée (10,3 % [100/968] versus 10,4 % [50/479]). La majorité des EI a été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 ou plus (sévéres) a été moins élevée dans le groupe nirsévimab que dans le groupe placebo : 8,0 % (77/968) versus 12,5 % (60/479).

L'incidence des EI survenus dans la journée suivant l'administration a été faible et comparable : 2,5 % dans chaque groupe.

Les événements indésirables graves (EIG) ont été rapportés moins fréquemment dans le groupe nirsévimab que dans le groupe placebo : 11,2 % (108/968) versus 16,9 % (81/479). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : bronchiolite (2,1 % [20/968] versus 4,4 % [21/479]), bronchite (1,4 % [14/968] versus 2,3 % [11/479]) et infection des voies respiratoires inférieures (1,4 % [14/968] versus 2,7 % [13/479]). Ces EIG ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Les EI d'intérêt particulier ont été rapportés chez 0,5 % (5/968) des sujets du groupe nirsévimab (éruptions cutanées chez 4 sujets et des pétéchies chez 1 sujet) et chez 0,6 % (3/479) du groupe placebo (éruptions cutanées chez 3 sujets). Tous les EI d'intérêt particulier ont été de grade 1 et considérés comme liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Au total, 5 décès ont été rapportés au cours de la période de suivi de 361 jours : 2 décès dans le groupe nirsévimab et 3 décès dans le groupe placebo. A noter qu'un décès a été rapporté dans le groupe placebo après la période de suivi de l'étude (jour 367). Aucun décès n'a été attribué à des complications d'une infection due au VRS, ni considéré comme lié à un des traitements à l'étude selon l'investigateur.

→ Etude clinique MELODY (NCT03979313)

Dans la population effectivement traitée¹⁴, 40,3 % (805/1998) sujets ont reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab et 59,7 % (1193/1998) sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de nirsévimab.

Les EI ont été rapportés chez 86,2 % (1 722/1 997) dans le groupe nirsévimab et 84,6 % (843/997) dans le groupe placebo. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (32,1 % [641/1 997] versus 31,8 % [317/997]), rhinopharyngites (22,1 % [441/1 997] versus 23,8 % [237/997]), pyrexies (14,7 % [293/1 997] versus 12,3 % [123/997]), dermatites de couche (11,2 % [224/1 997] versus 10,3 % [103/997]), gastroentérites (10,7 % [213/1 997] versus 10,3 % [103/997]) et rhinites (10,1 % [201/1 997] versus 10,2 % [102/997]). La majorité des EI a été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 ou plus (sévéres) a été comparable entre les deux groupes : 8,1 % (161/1 997) versus 8,5 % (85/997).

L'incidence des EI survenus dans la journée suivant l'administration a été faible et comparable : 1,9 % (37/1 997) dans le groupe nirsévimab versus 1,1 % (11/997) dans le groupe placebo. La plupart de

¹⁴ La population effectivement traitée correspond aux sujets randomisés qui ont reçu un traitement à l'étude (incluant la cohorte primaire et la cohorte de sécurité). Dans cette population, les données ont été analysées en fonction du traitement effectivement reçu.

ces EI ont été de grade 1 (un cas d'irritabilité et un cas de toux de grade 2) et aucun EIG n'a été rapporté.

L'incidence des EI survenus dans les 7 jours suivant l'administration a été comparable entre les deux groupes : 12,6 % (251/1 997) versus 13,0 % (130/997).

L'incidence des EIG a été comparable entre les deux groupes : 7,5 % (149/1 997) versus 8,3 % (83/997). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : bronchiolite (1,4 % [27/1 997] versus 1,7 % [17/997]), gastroentérite (0,7 % [14/1 997] versus 0,5 % [5/997]), pneumonie (0,7 % [13/1 997] versus 0,5 % [5/997]) et bronchiolite due au VRS (0,3 % [5/1 997] versus 1,0 % [10/997]). Ces EIG ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Quatre EI d'intérêt particulier ont été rapportés uniquement dans le groupe nirsévimab : 2 cas d'éruption maculo-papuleuse de grade 1 et spontanément résolutifs, 1 cas d'éruption cutanée papuleuse de grade 1 et spontanément résolutif et 1 cas d'éruption cutanée de grade 3 sans aucune caractéristique systémique 6 jours après l'administration du nirsévimab, qui n'a nécessité aucun traitement et s'est résolu après 20 jours. L'investigateur a considéré que ces EI étaient liés au traitement à l'étude.

Au total, 4 décès ont été rapportés au cours de la période de suivi de 361 jours : tous survenus dans le groupe nirsévimab après 140 jours ou plus et non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur : un décès de cause inconnue est survenu au jour 140 chez un nourrisson ayant eu un retard de croissance ; deux décès survenus aux jours 143 et 338 ont été reliés respectivement à une diarrhée et à une gastro-entérite chez des nourrissons qui n'ont pas eu de visite médicale pour la maladie ; un décès est survenu au jour 286 chez un nourrisson des suites d'une fracture du crâne (implication dans un accident automobile).

→ Etude clinique MEDLEY (NCT03959488)

Saison 1

Dans la population effectivement traitée¹⁵, 98,2 % (603/614) des sujets du groupe nirsévimab ont reçu les 5 doses prévues (une dose active de nirsévimab et 4 doses de placebo) et 88,2 % (268/304) des sujets du groupe palivizumab ont reçu les 5 doses actives.

Les EI ont été rapportés chez 72,3 % (444/614) dans le groupe nirsévimab et 70,7 % (215/304) dans le groupe palivizumab. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : infections des voies respiratoires supérieures (24,3 % [149/614] versus 26,0 % [79/304]), pyrexies (13,5 % [83/614] versus 14,1 % [43/304]), rhinites (12,2 % [75/614] versus 13,2 % [40/304]) et rhinopharyngites (9,3 % [57/614] versus 12,8 % [39/304]). La majorité des EI a été de grade 1 (légers) ou 2 (modérés). L'incidence des EI de grade 3 ou plus (sévères) a été comparable entre les deux groupes : 8,1 % (50/614) versus 8,2 % (25/304).

L'incidence des EI survenus dans la journée suivant l'administration a été faible et comparable entre les deux groupes : 4,9 % (30/614) dans le groupe nirsévimab versus 4,3 % (13/304) dans le groupe palivizumab.

L'incidence des EI survenus dans les 7 jours suivant l'administration a été comparable entre les deux groupes : 24,1 % (148/614) versus 25,3 % (77/304).

La fréquence des EIG a été comparable entre les deux groupes : 13,0 % (80/614) versus 12,5 % (38/304). L'incidence des EIG les plus fréquemment rapportés (> 2 sujets) a été plus élevée dans le groupe nirsévimab que dans le groupe palivizumab : bronchiolites (11 cas dans le groupe nirsévimab versus 4 cas dans le groupe palivizumab), gastroentérites (6 cas versus 1 cas), bronchites (5 cas

¹⁵ 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).

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) et COVID-19 (3 cas versus 1 cas). Ces EI ont été considérés non liés au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Trois EI d'intérêt particulier ont été rapportés dans le groupe nirsévimab : 1 cas de thrombocytopénie induite par l'héparine chez un nourrisson atteint de cardiopathie congénitale considéré comme non lié au traitement à l'étude, 1 cas de thrombocytopénie rapporté le même jour qu'un événement de septicémie chez un nourrisson atteint d'une cardiopathie congénitale considéré comme non lié au traitement à l'étude, et 1 cas d'éruption maculo-papuleuse suite à une dose de placebo (groupe nirsévimab) chez un nourrisson prématuré considéré comme lié au traitement à l'étude.

Au total, les décès ont été plus fréquemment rapportés dans le groupe nirsévimab (5 décès) : 2 décès dans la cohorte des prématurés (1 cas de bronchiolite et 1 cas de COVID-19) et 3 dans la cohorte CLD-CHD (1 cas d'insuffisance cardiaque congestive, 1 cas de choc cardiogénique et 1 cas de pneumonie). Un seul décès a été rapporté dans le groupe palivizumab (cohorte CHD-CLD) : 1 cas de bronchiolite. Aucun des décès n'a été considéré comme lié au traitement à l'étude selon l'investigateur.

Saison 2

Dans la population effectivement traitée, 98,9 % (178/180) des sujets du groupe NIRS/NIRS et 100 % (40/40) 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 : infections des voies respiratoires supérieures (26,7 % [48/180] versus 20,0 % [8/40] versus 21,4 % [9/42]), rhinites (16,1 % [29/180] versus 15,0 % [6/40] versus 14,3 % [6/42]), rhinopharyngites (14,4 % [26/180] versus 17,5 % [7/40] versus 21,4 % [9/42]), pyrexies (12,8 % [23/180] versus 22,5 % [9/40], versus 14,3 % [6/42]), COVID-19 (8,9 % [16/180] versus 7,5 % [3/40], versus 11,9 % [5/42]), infections virales des voies respiratoires supérieures (8,3 % [15/180] versus 20,0 % [8/40], versus 4,8 % [2/42]), otites moyennes aiguës (6,1 % [11/180] versus 12,5 % [5/40], versus 4,8 % [2/42]), et 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 : bronchiolites virales (3 cas versus 0 cas versus 0 cas), COVID-19 (2 cas versus 0 cas versus 0 cas), gastroentérites (3 cas versus 1 cas versus 1 cas), infections des voies respiratoires inférieures (2 cas versus 1 cas versus 0 cas), pneumonies (2 cas versus 2 cas versus 0 cas) et 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 pancytopenie 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.

→ Etude clinique HARMONIE (NCT05437510)

Dans la population de tolérance¹⁶, 37,9 % (1 520/4 015) sujets ont reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab et 62,0 % (2 488/4 015) sujets ont reçu une dose unique de 100 mg de nirsévimab.

Les EI ont été rapportés chez 36,8 % (1 479/4 015) dans le groupe nirsévimab et 33,0 % (1 326/4 020) dans le groupe sans intervention. Les EI les plus fréquemment rapportés ont été : rhinopharyngites (9,0 % [362/4 015] versus 7,5 % [302/4 020]), toux (4,3 % [173/4 015] versus 4,4 % [177/4 020]), pyrexies (4,2 % [169/4 015] versus 3,1 % [123/4 020]), rhinorrhées (3,3 % [132/4 015] versus 3,1 % [126/4 020]) et bronchiolites (2,6 % [103/4 015] versus 3,6 % [144/4 020]). 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 : 1,2 % (48/4 015) dans le groupe nirsévimab versus 1,1 % (46/4 020) dans le groupe sans intervention.

L'incidence des EI survenus dans les 30 minutes suivant l'administration a été : 0,6 % (26/4 015) dans le groupe nirsévimab versus 0,0 % (0/4 020) dans le groupe sans intervention. Les EI survenus dans les 30 minutes suivant l'administration les plus fréquemment rapportés ont été : érythèmes au site d'injection (n = 15, 0,2 %), gonflements au site d'injection (n = 4, < 0,1 %) et urticaires 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 : 2,2 % (89/4 015) versus 1,7 % (67/4 020). Les EIG les plus fréquemment rapportés ont été : pyélonéphrites (n = 8, < 0,1 %), pyrexies (n = 8, < 0,1 %), COVID-19 (n = 7, < 0,1 %), gripes (n = 7, < 0,1 %), infections des voies respiratoires supérieures (n = 7, < 0,1 %), infections virales (n = 7, < 0,1 %) et vomissements (n = 7, < 0,1 %) ; ces EIG ont été rapportés avec une fréquence comparable entre les deux groupes. 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).

Quatre EI d'intérêt particulier ont été rapportés (3 cas dans le groupe nirsévimab et 1 cas le groupe sans intervention) : 1 cas de réaction d'immunisation (rapporté comme fièvre et éruption cutanée) chez un nourrisson de 4 mois, considéré comme lié au nirsévimab ; 1 cas d'éruption maculo-papuleuse chez un nourrisson de 2 mois, considéré comme lié au nirsévimab ; 1 cas de dermatite allergique chez un nourrisson de 10 mois, considéré comme non lié au nirsévimab ; et 1 cas d'allergie alimentaire chez un nourrisson de 7 mois dans le groupe sans intervention. Ces 4 EI d'intérêt particulier ont tous été de grade 1 ou 2 et ont tous été résolus à la date de *cut-off* de l'analyse primaire.

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

¹⁶ 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.

Données issues du Plan de Gestion de Risques

Le résumé des risques du PGR de BEYFORTUS (nirsévimab) (version 1.0, 31/10/2022) est présenté dans le tableau ci-dessous :

Risques importants identifiés	Aucun risque identifié
Risques importants potentiels	Aucun risque identifié
Informations manquantes	Données de tolérance à long terme.

Les mesures de pharmacovigilance suivantes sont également décrites dans le PGR :

- une extension de l'étude de phase III (MELODY) est en cours, qui permet d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long-terme (plus de 2 saisons) du nirsévimab chez les nourrissons nés à terme ayant reçu du nirsévimab au cours de leur première saison d'exposition au VRS. Le rapport de fin d'étude est attendu en 2024 ;
- une extension de l'étude de phase II/III (MEDLEY) est en cours, qui permet d'évaluer la tolérance à long-terme du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque ayant reçu 2 doses de nirsévimab. Le rapport de fin d'étude est attendu en 2024.

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

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

Tableau IV. 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
	Pyrexie	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

La sécurité d'emploi a également été évaluée dans l'essai 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

(614) ou du palivizumab (304). Le profil de sécurité était comparable à celui du comparateur palivizumab et cohérent avec le profil de sécurité chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 29 semaines (essais D5290C00003 et MELODY).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. »

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). 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 essais MELODY et MEDLEY 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'essai D5290C00003 (sujets ayant reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab indépendamment du poids au moment de l'administration), 2 des 25 sujets du groupe nirsévimab atteints d'une IVRI VRS PCM présentaient un isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab (VRS A : 0 sur 11 sujets et VRS B : 2 sur 14 sujets). 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

Sans objet.

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

Sans objet.

4. Discussion

Au total, 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 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 :

- 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])¹⁷ ;
- 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.

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 (nirsévimab) apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

¹⁷ EMA. European public assessment report (EPAR) : Beyfortus. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus> [Consulté le 19/07/2023].

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 thérapeutique³

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, 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 un avis co-signé par la Société Française de Néonatalogie (SFN) et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) en date du 5 juin 2023, les sociétés savantes sont favorables à une administration systématique d'une dose de nirsévimab (BEYFORTUS) à tous les nourrissons âgés de

moins de 6 mois au début de la prochaine période épidémique au virus respiratoire syncytial (VRS). Pour les nouveau-nés les plus vulnérables nés avant 32 SA et/ou ayant une maladie pulmonaire chronique et/ou une cardiopathie congénitale, les sociétés savantes de pédiatrie proposent d'étendre cette prophylaxie aux nourrissons âgés de moins de 12 mois en début d'épidémie, et de préférer la prophylaxie par nirsévimab 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 (cf. Annexe).

5.1.1 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

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 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.

5.1.2 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 nationales³ (cf. rubrique 2.2 Prise en charge actuelle).

Le RCP et le PGR doivent être respectés.

5.2 Comparateurs cliniquement pertinents dans le périmètre retenu

5.2.1 Population 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 5.1.1), le CCP est 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.

5.2.2 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 5.1.2), il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation 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.

5.3 Service Médical Rendu

5.3.1 Population 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 de BEYFORTUS (nirsévimab) est à ce jour mal établi. En effet, les données d'efficacité (étude MEDLEY) fondées sur une extrapolation sur la base de l'exposition pharmacocinétique ne permettent pas d'évaluer le bénéfice clinique du nirsévimab par rapport au palivizumab. Ces données très limitées suggèrent un intérêt clinique 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.
- Il existe une seule alternative thérapeutique, la spécialité SYNAGIS (palivizumab).
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les 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 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),
 - mais en 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 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 faible, au même titre que 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 :

- 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 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 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 :

- 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 : 15 %**

5.3.2 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

- ➔ Dans les conditions habituelles de prise en charge, l'infection des voies respiratoires inférieures due au virus respiratoire syncytial (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 moyen. 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. Ces données limitées suggèrent un intérêt clinique 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.

- Il n'existe pas d'alternative thérapeutique.
- Il s'agit d'un traitement de première intention.

→ Intérêt de santé publique

Compte tenu :

- du caractère de gravité, de contagiosité, de l'impact sur l'organisation des soins, notamment chez les 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),
 - mais en 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.

- **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 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 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) :
 - 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,
 - 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 thrombocytopenie induite par l'héparine, 1 cas de thrombocytopenie 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 ;
- 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) n'apporte pas 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.

5.4.2 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,
 - 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 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 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 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.

5.5 Population cible

5.5.1 Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La population cible de BEYFORTUS (nirsévimab) est constituée dans la stratégie de prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation, des 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 :

- 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.

En France, l'incidence des cardiopathies congénitales est d'environ 0,7 à 0,8 pour 1 000 naissances soit 5 000 à 6 000 nouveaux cas par an. La proportion d'enfants atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique significatif susceptibles de bénéficier le plus d'un traitement prophylactique est difficile à estimer.

Selon avis d'experts, la population des enfants atteints d'une cardiopathie mineure ou d'une cardiopathie bien tolérée ne nécessitant pas de traitement médical ou chirurgical au cours des deux premières années peut être estimée à environ 50 % des enfants porteurs de cardiopathies congénitales soit 2 500 à 3 000.

Dans les deux premières indications, la population des enfants âgés de moins de deux ans anciens prématurés à risque particulier du fait de séquelles respiratoires est estimée à environ 3 000 enfants.

La prescription de BEYFORTUS (nirsévimab) 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.

Dans ce périmètre restreint, la population cible de BEYFORTUS (nirsévimab) est estimée à 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année.

5.5.2 Population non éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La population cible de BEYFORTUS (nirsévimab) est constituée dans la stratégie de 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 nationales³ (cf. rubrique 2.2 Prise en charge actuelle).

A partir des données de l'INSEE, le nombre de naissances vivantes en France est de 725 402 en 2022¹⁸.

La prescription de BEYFORTUS (nirsévimab) 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.

¹⁸ Institut nationale de la statistique et des études économiques. INSEE. Les naissances par mois en 2021, 2022 et 2023. Disponible sur : <https://www.insee.fr/fr/statistiques/6959051?sommaire=5348638> [Consulté le 11/07/2023].

Dans ce périmètre, la population cible de BEYFORTUS (nirsévimab) ne peut être déterminée avec précision mais elle peut être estimée de l'ordre de 725 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum.

5.6 Demande de données

La Commission souhaite être destinataire des résultats de l'analyse finale de l'étude pragmatique HARMONIE portant sur le suivi à 12 mois des enfants inclus (résultats attendus pour février 2024) dans un délai maximum d'un 1 an.

La Commission réévaluera le médicament à la lumière de ces données et de toutes nouvelles données disponibles dans un délai maximal d'un an à compter de la date de cet avis.

5.7 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 mise en place dès la prochaine saison épidémique au VRS (hiver 2023/24) 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, telles que relayées par les sociétés savantes de pédiatrie.

6. Annexe

Avis de la SFN et du GPIIP 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 GPIP :

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 GPIP 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 GPIP 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 GPIP 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.

BEYFORTUS 50 et 100 mg, 19 juillet 2023

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Développer la qualité dans le champ
sanitaire, social et médico-social