



sanofi

•
**Beyfortus® - nirsévimab
pour la prévention du
Virus Respiratoire
Syncytial chez les
nourrissons**

Support de formation

•
Mai 2024

Ne pas distribuer

Sanofi Belgium MAT-BE-2400424 – V1.0 – 05/2024

Les sujets que nous allons aborder aujourd'hui...

1 Qu'est-ce que le nirsévimab?

2 Le programme d'essais cliniques

3 Efficacité

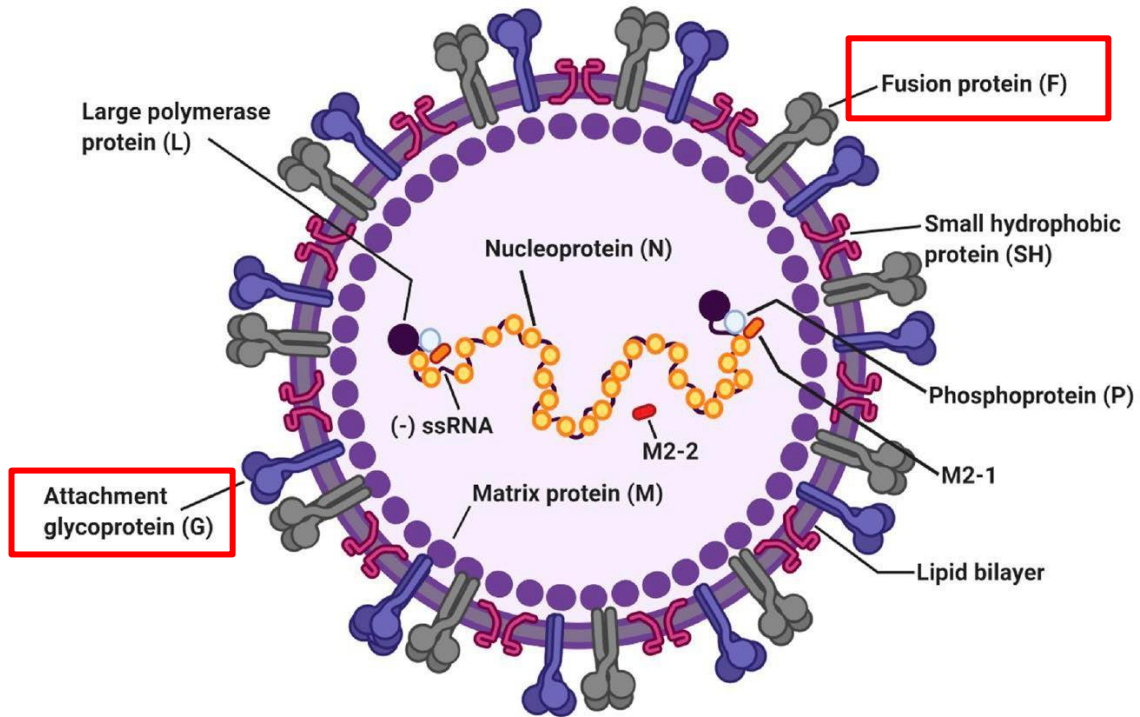
4 Sécurité

5 Protection et implémentation

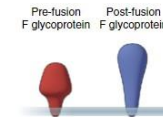
6 Résumé

Introduction: Le virus respiratoire syncytial (VRS)

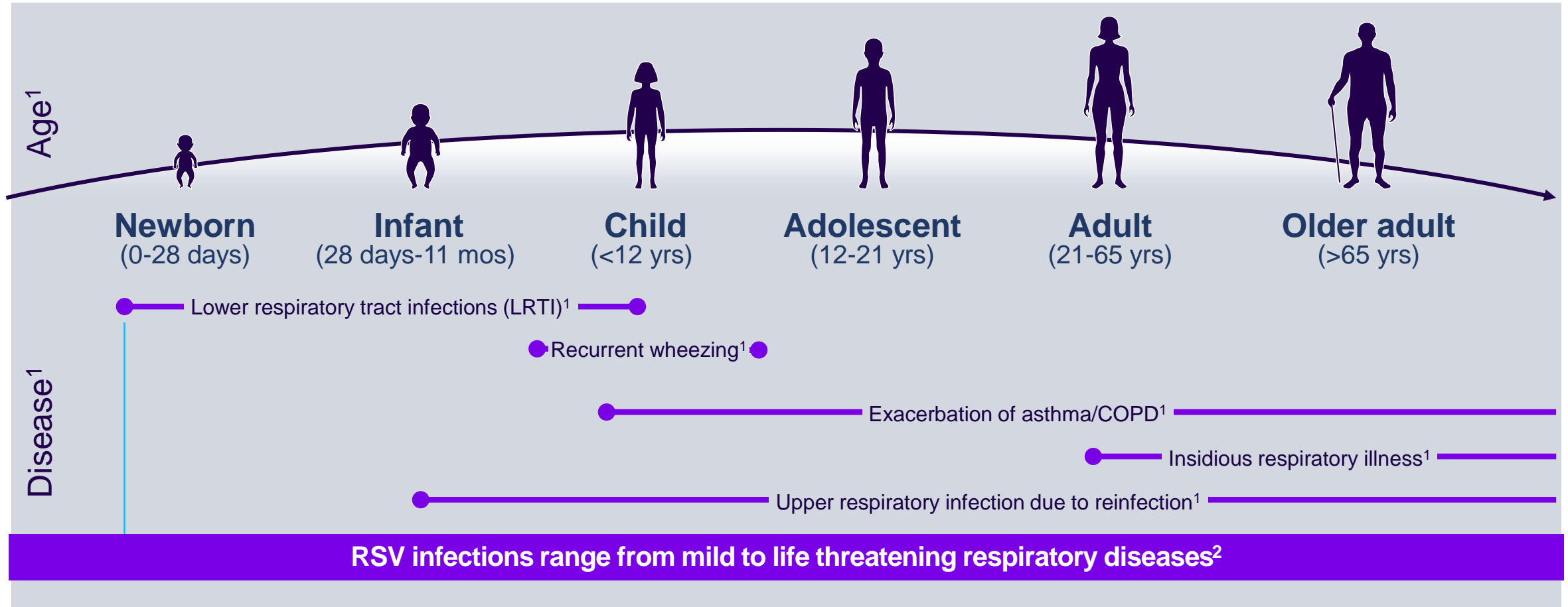
Viruses 2020, 12, 102



- **Membre de la famille Pneumoviridae¹**
 - **Virus à ARN enveloppé**
 - **10 gènes – 11 protéines de surface**
- **Deux souches majeures : A et B¹⁻³**
 - Certaines preuves montrant des infections du groupe A ont tendance à être plus graves¹
- **Deux glycoprotéines de surface importantes:**
 - **G** (protéine de fixation aux cellules hôtes) — détermine la souche A ou B
 - **F** (protéine de fusion – entrée virale dans les cellules hôtes) – a une conformation préfusion et post-fusion



Le VRS est un virus respiratoire courant dont les symptômes varient selon le groupe d'âge.



COPD: chronic obstructive pulmonary disease; LRTI: lower respiratory tract infections; MOS: months; YRS: Years
1. Adapted from: Openshaw PJM, et al. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:501-532. 2. Carvajal JJ, et al. *Front Immunol.* 2019;10:2152.

Infection par le VRS¹⁻⁹ – un risque pour tous les nourrissons

Le **VRS** est un virus respiratoire saisonnier qui est facilement transmis et plus contagieux que la grippe¹⁰⁻¹⁴

Le **développement pulmonaire, la maturité immunitaire et la durée d'exposition** contribuent tous au risque de maladie sévère due à une IVRI à VRS^{9,15-18}

Même si la plupart des cas sont légers, il est **difficile de prédire** quels nourrissons développeront une maladie sévère, et la détérioration peut survenir en seulement **2 à 3 jours**^{14,19,20}

Le VRS peut imposer un **fardeau important** aux **nourrissons**, à leurs **familles**, aux professionnels de **santé (PDS)** et aux **systèmes de santé**²¹⁻²⁶

Le VRS est l'une des **principales causes d'hospitalisation** chez les nourrissons et les enfants du monde entier^{1-3,27-29}

L'évolution de l'infection par le VRS est imprévisible, ce qui signifie que tous les nourrissons ont un risque de maladie grave^{1-9,19}

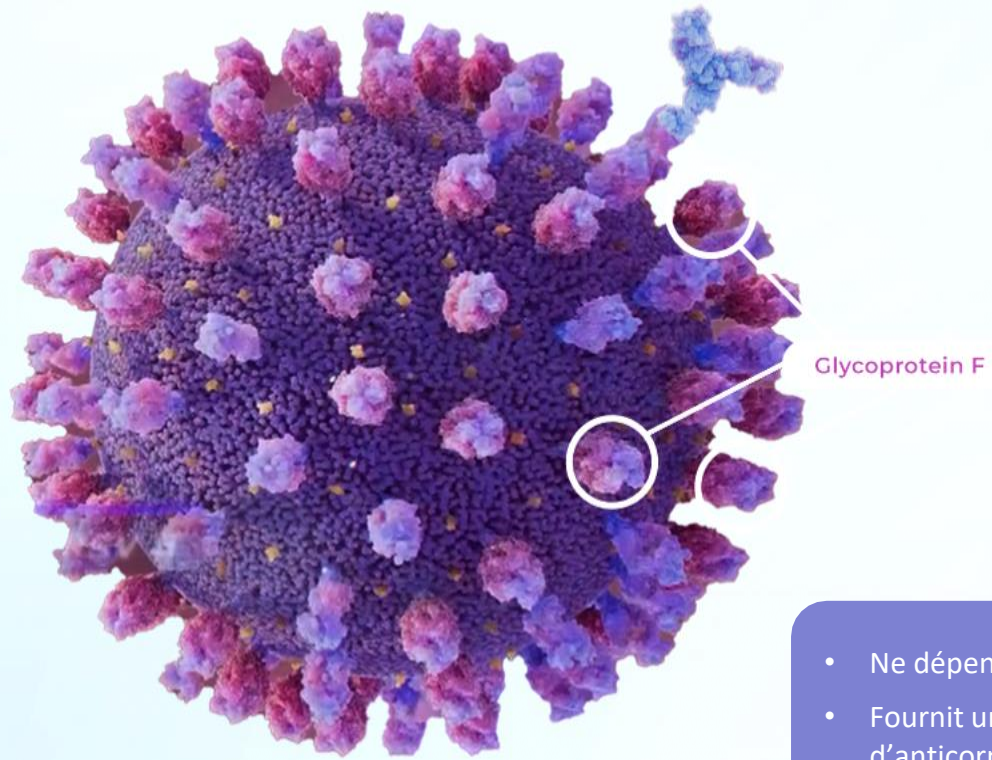
PDS, professionnel de santé; **IVRI**, infection des voies respiratoires inférieures; **VRS**, virus respiratoire syncytial.

Références : 1. Demont C et al. BMC Infect Dis 2021; 21(1): 730. 2. Kobayashi Y et al. Ped Intl 2021; 64: e14957. 3. Reeves RM et al. J Infect 2019; 78(6): 468-475. 4. Sanchez-Luna M et al. Curr Med Res Opin 2016; 32(4): 693-698. 5. Hartmann K et al. J Infect Dis. 2022; 226: 386-395. 6. Thwaites R et al. Eur J Pediatr 2020; 179(5): 791-799. 7. Yu J et al. Emerg Infect Dis 2019; 25(6): 1127-1135. 8. Arriola C et al. J Pediatric Infect Dis Soc 2020; 9(5): 587-595. 9. Mira-Iglesias A et al. Influenza Other Respir Viruses 2022; 16(2): 328-339. 10. Obando-Pacheco P et al. J Infect Dis 2018; 217(9): 1356-1364. 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). RSV Transmission. Available at: <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html>. Accessed June 2023. 12. Drajac C et al. J Immunol Res 2017; 2017: 873504. 13. Ontario Agency for Health Protection and Promotion (Public Health Ontario). Key features of influenza, SARS-CoV-2, and other common respiratory viruses. 2021. Available at: https://www.publichealthontario.ca/-/media/documents/ncov/ipac/2020/09/key-features-influenza-covid-19-respiratory-viruses.pdf?sc_lang=en. Accessed June 2023. 14. Piedimonte G, Perez M. Pediatr Rev 2014; 35(12): 519-530. 15. Di Cicco M et al. Pediatr Pulmonol 2021; 56(1): 240-251. 16. Pickles RJ, DeVincenzo JP. J Pathol 2015; 235: 266-276. 17. Simon AK et al. Proc Biol Sci 2015; 282(1821): 20143085. 18. Chaplin DD. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(2 Suppl 2): S3-S23. 19. Bianchini S et al. Microorganisms 2020; 8(12): 2048. 20. Smyth RL & Brearey SP. Encyclopedia of Respiratory Medicine. Bronchiolitis. 2006; 268-275. 21. Thomas E et al. J Infect Dis 2021; 223(5): 811-817. 22. Fusco F et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus: Understanding Impacts on the NHS, Society and Economy. RAND Corporation. 2022. 23. Atkin C et al. BMC Health Serv Res 2022; 22(1): 17. 24. European Health Management Association. The Health System Burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Europe. Available at: https://www.vaccinestogether.org/the_health_system_burden_of_rsv_in_europe_ehma_s_white_paper. Accessed June 2023. 25. Hall CB et al. N Engl J Med 2009; 360: 588-598. 26. Ehlken B et al. Eur J Pediatr 2005; 164(10): 607-615. 27. McLaughlin JM et al. J Infect Dis 2022; 225(6): 1100-1111. 28. Heppel Montero M, et al. Hum Vaccin Immunother. 2022; 18(1): 1883379. 29. Forster J, et al. Eur J Pediatr. 2004; 163(12): 709-716.

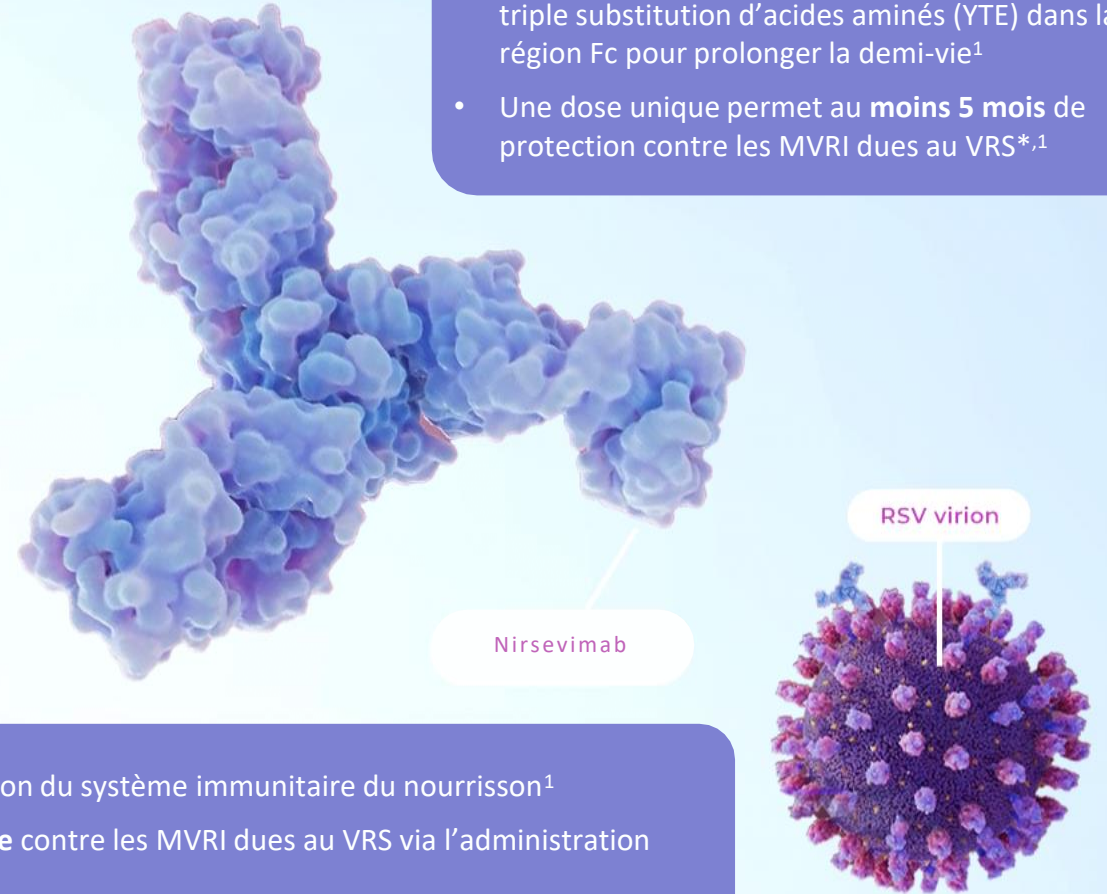
1. Présentation du nirsévimab - Beyfortus®

Le nirsévimab est un anticorps direct à action prolongée¹

- Anticorps monoclonal (AcM) qui se lie à la conformation de préfusion de la protéine F du VRS¹
- Inhibe l'entrée du virus VRS dans les cellules¹



- Anticorps à action prolongée, modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour prolonger la demi-vie¹
- Une dose unique permet au moins 5 mois de protection contre les MVRI dues au VRS*.¹

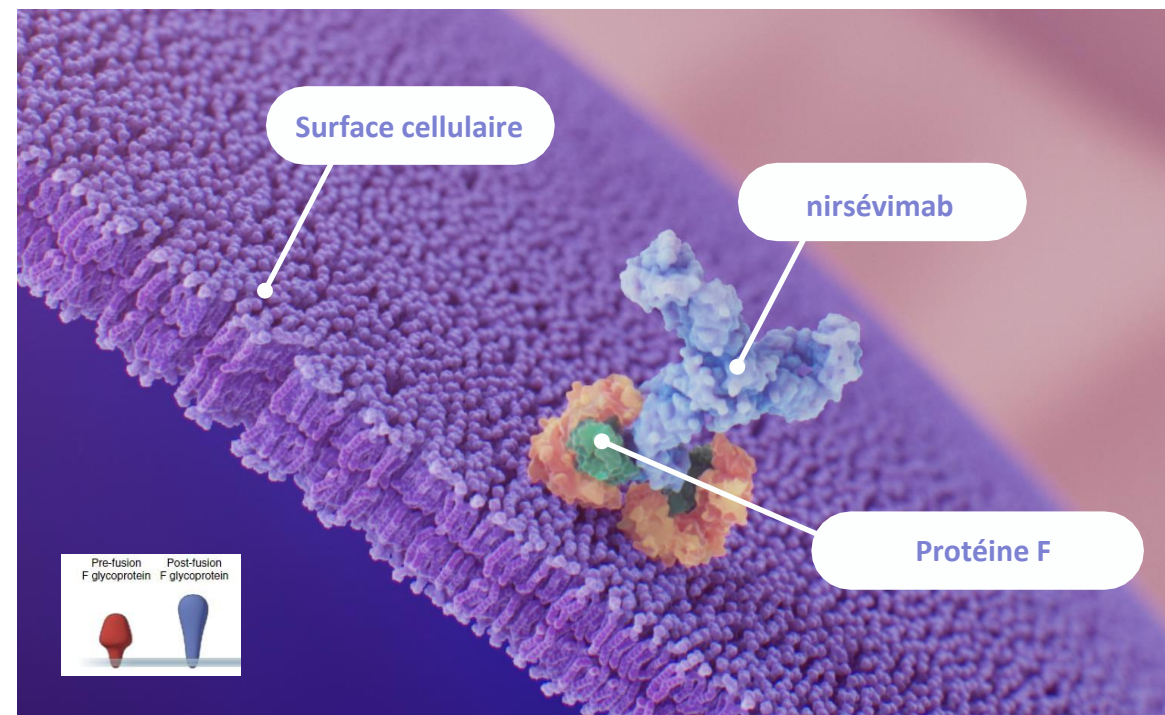
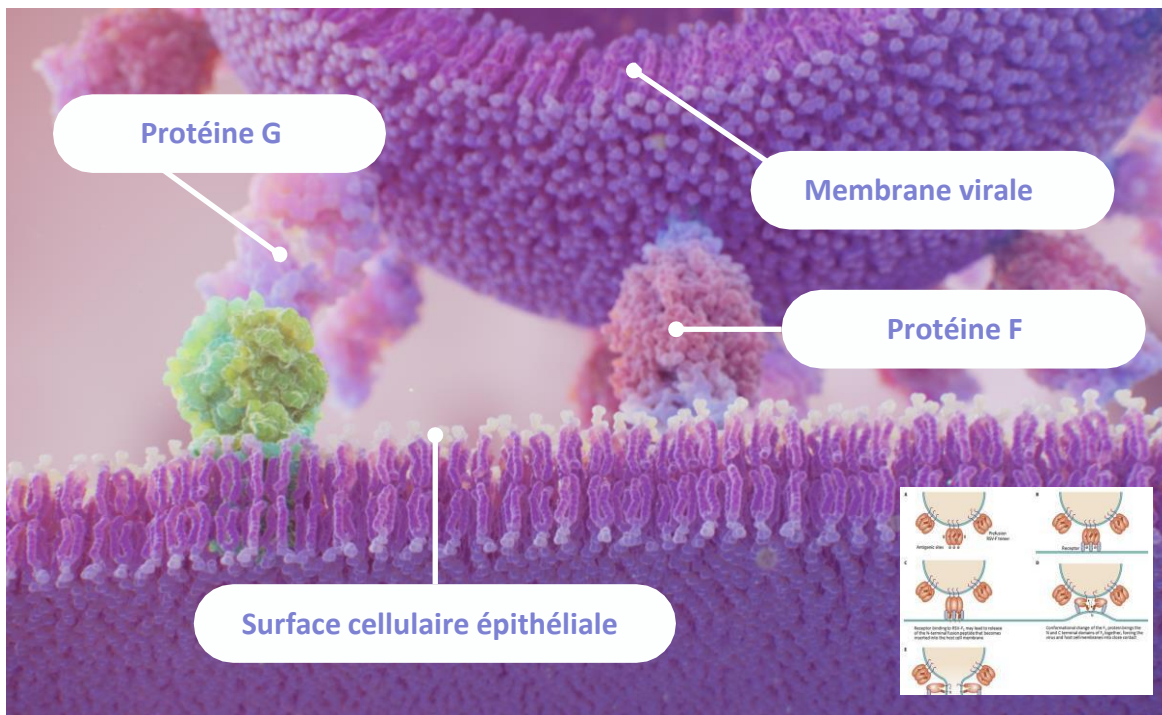


- Ne dépend pas de la maturation du système immunitaire du nourrisson¹
- Fournit une **protection directe** contre les MVRI dues au VRS via l'administration d'anticorps¹

Le nirsévimab cible les protéines F du VRS 1,2

L'infection des cellules épithéliales des voies respiratoires inférieures par le VRS est contrôlée par les protéines de surface G (glycoprotéine) et F (fusion). La protéine G fixe le virus aux cellules hôtes et la protéine F facilite l'entrée dans la cellule¹

Nirsévimab, le principe actif de Beyfortus®, se lie à la conformation préfusionnelle de la protéine F et **inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus d'entrée virale**.² Cela empêche l'entrée de cellules et la transmission de cellules à cellules¹

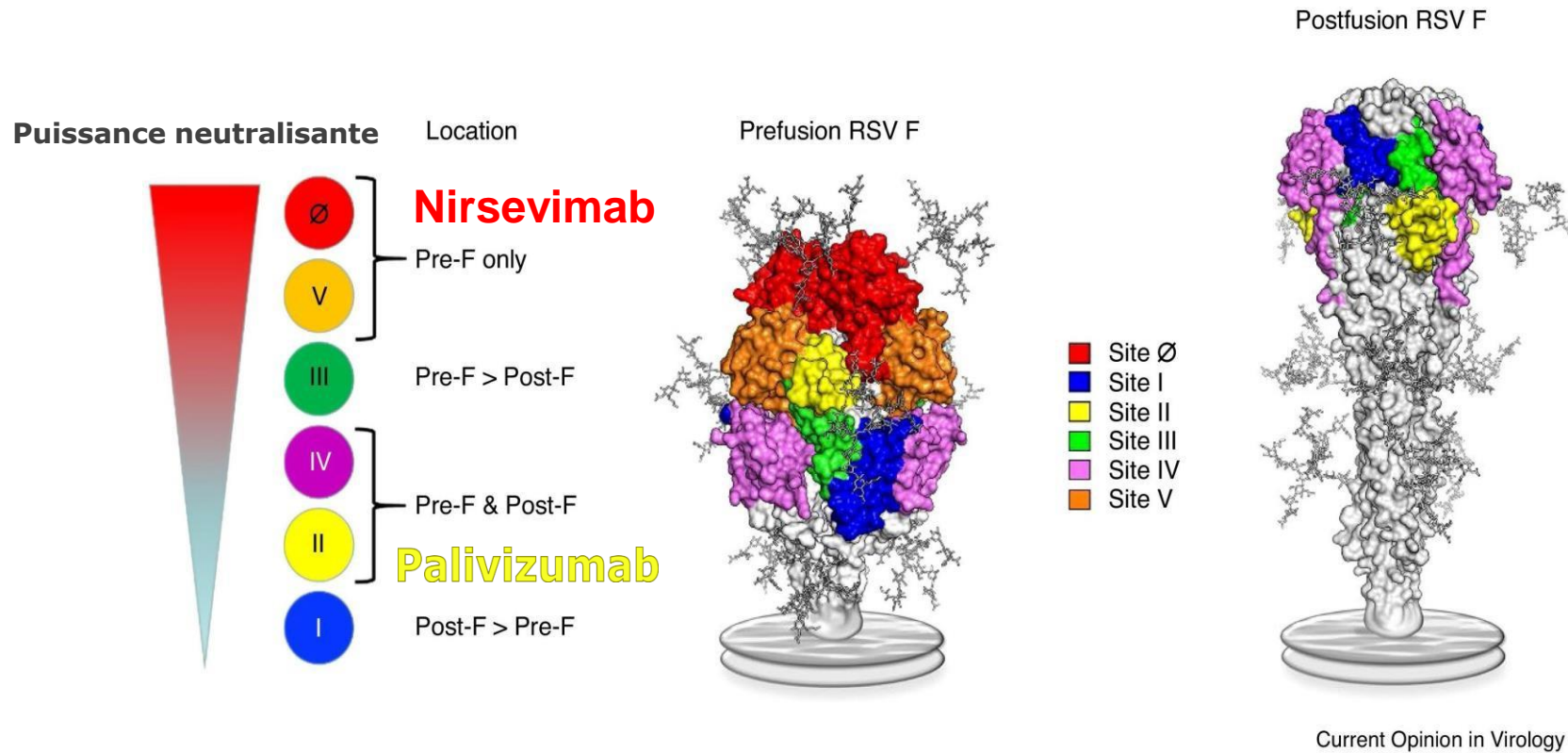


VRS, virus respiratoire syncytial.

Références : 1. Zhu Q et al. Sci Transl Med 2017 ; 9(eaaj1928) : 1-11. 2. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). Graham BS, et.al. Current Opinion Immunology. 2015. 35:30-8; Graham BS, Current Opinion in Virology, 2017. 23:107-12; Tripp, RA, et. Al., J Virol 2018. 92(3): e01302-17

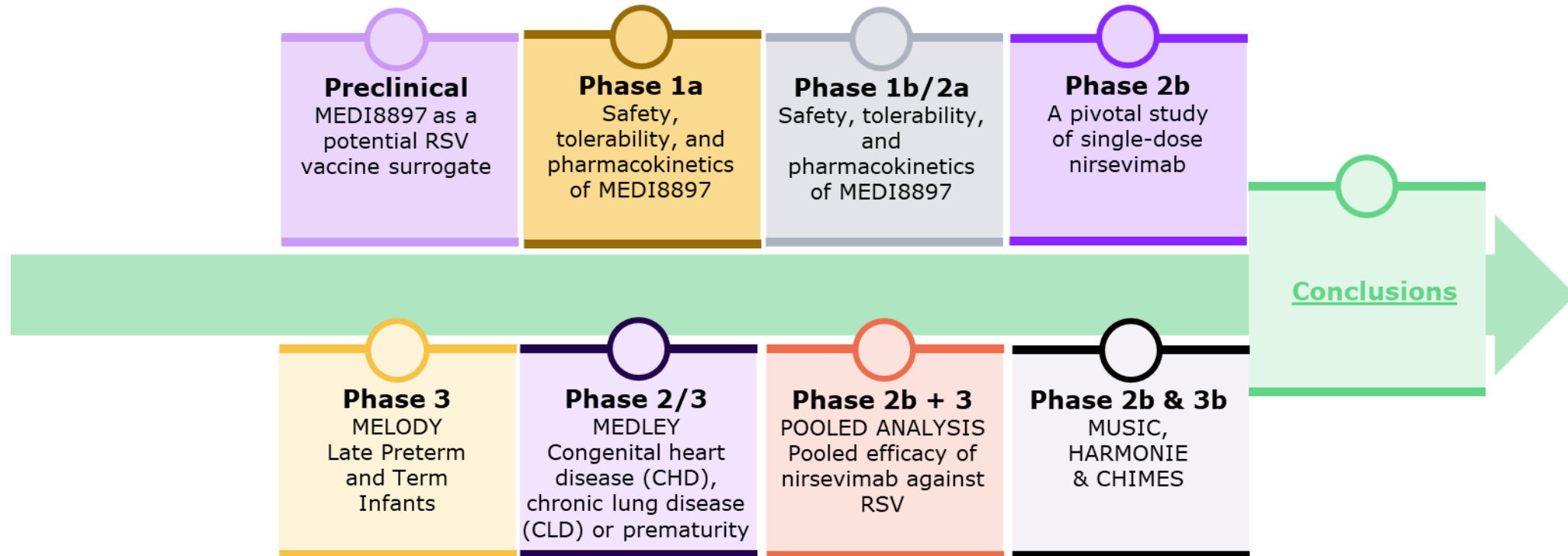
Protéines F du VRS en conformation préfusion et post-fusion

Le site de liaison du nirsevimab est le site zéro (rouge)



2. Nirsévimab – Programme d'essais cliniques

Le nirsévimab a été évalué dans un programme de développement clinique solide:



Nirsévimab – Essais cliniques pivots

	Étude de phase 2b ¹ (POC/Essai pivot)	Phase 3 – Étude MELODY ^{2,3} (Essai pivot)	Phase 2/3 – Étude MEDLEY ⁴ (Essai pivot)
Population étudiée	<ul style="list-style-type: none"> 1 453 nourrissons en bonne santé de 29 à < 35 semaines d'AG Non éligible pour recevoir le palivizumab (AAP ou autres directives nationales/locales) 	<ul style="list-style-type: none"> 3 010 nourrissons en bonne santé ≥ 35 wGA Non éligible pour recevoir le palivizumab 	<ul style="list-style-type: none"> 615 prématurés nés < 35 semaines d'AG 200 prématurés nés < 29 semaines d'AG 310 nourrissons atteints d'une CLD (chronic lung disease) de prématurité ou CHD (cardiopathie congénitale hémodynamique) significative
Emplacement	<ul style="list-style-type: none"> 164 sites dans les hémisphères Nord et Sud dans 23 pays 	Dans la cohorte principale: <ul style="list-style-type: none"> 150 centres dans l'hémisphère nord dans 20 pays 10 sites dans l'hémisphère sud en Afrique du Sud 	<ul style="list-style-type: none"> 126 centres dans 25 pays à travers le monde
Interventions	<ul style="list-style-type: none"> Randomisation selon un rapport de 2:1 Nirsévimab 50 mg : Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> Randomisation selon un rapport de 2:1 Nirsévimab (50 mg si < 5 kg ou 100 mg si ≥ 5 kg) : placebo 	Saison 1 <ul style="list-style-type: none"> Randomisation selon un rapport de 2:1 Nirsévimab (dose IM unique (si < 5 kg, 50 mg ; si ≥ 5 kg, 100 mg), suivi de 4 doses de placebo une fois par mois) ou palivizumab (5 doses mensuelles de 15 mg/kg)
Critère d'évaluation principal	<ul style="list-style-type: none"> Incidence des IVRI-PCM confirmées par le VRS jusqu'à 150 jours après l'administration 	<ul style="list-style-type: none"> Incidence des IVRI-PCM confirmées par le VRS jusqu'à 150 jours après l'administration 	<ul style="list-style-type: none"> Sécurité d'emploi et tolérance du nirsévimab
Critères d'évaluation secondaires et exploratoires	<ul style="list-style-type: none"> Incidence des hospitalisations pour IVRI-VRS jusqu'à 150 jours après l'administration Sécurité d'emploi, PK et ADA 	<ul style="list-style-type: none"> Incidence des hospitalisations pour IVRI- VRS jusqu'à 150 jours après l'administration Sécurité d'emploi[†], PK et ADA 	<ul style="list-style-type: none"> Efficacité descriptive du nirsévimab dans la réduction de l'IVRI-PCM confirmée par le VRS et de l'hospitalisation pour IVRI-VRS[‡] PK, ADA pour le nirsévimab et le palivizumab

*Les nourrissons entrent dans la première saison du VRS. †La cohorte de sécurité d'emploi comprenait la taille d'essai totale de 3 000 participants. ‡L'efficacité pour la population MEDLEY a été établie par extrapolation du PK à partir des essais de phase 2b et MELODY. Cohorte prématurée : Nourrissons dans leur première année de vie et nés ≤ 35 semaines d'âge gestationnel de 0 jour sans CHD/CLD et éligibles pour recevoir le palivizumab conformément aux directives applicables. Cohorte CHD/CLD: Nourrissons au cours de leur première année de vie présentant une CHD documentée et significative sur le plan hémodynamique nécessitant un médicament quotidien pour sa prise en charge ; ou ceux ayant reçu un diagnostic de CLD de prématurité nécessitant une intervention/prise en charge médicale (c.-à-d. oxygène, thérapie, bronchodilatateurs ou diurétiques) dans les 6 mois précédant la randomisation. AAP: Académie américaine de pédiatrie ; ADA: Anticorps anti-médicament; IVRI-PCM: Infection des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale; PK: Pharmacocinétique ; POC: Preuve de concept ; VRS: Virus respiratoire syncytial; AG: semaines d'âge gestationnel. 1. Griffin MP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. 2. Hammit LL, et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. 3. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late preterm infants. *N Engl J Med.* DOI: 10.1056/NEJMc2214773 4. Domachowski J, et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894.

RSV case definition as per protocol of pivotal studies (back-up slide pour information)

RSV confirmed MA-LRTI: Case Definition



Detection of RSV

Confirmation of RSV by means of polymerase-chain-reaction assay¹



+ Signs of lower respiratory tract disease

At least one of the following signs on examination¹:

- Rhonchi
- Rales
- Crackles
- Wheeze



+ Clinical signs of severe respiratory disease

At least one of¹:

- Increased respiratory rate^{*}
- Hypoxemia[†]
- Acute hypoxic or ventilatory failure
- New-onset apnea
- Nasal flaring
- Retractions^{††}
- Grunting
- Dehydration due to respiratory distress

^{*}Increased respiratory rate at rest (age <2 months, ≥60 BPM; age 2 to 6 months, ≥50 BPM; age >6 months to 2 years, ≥40 BPM)

[†]In room air - oxygen saturation <95% at altitudes ≤1800 meters or <92% at altitudes >1800 meters

^{††}Intercostal, subcostal, or supraventricular retractions

Similar case definition of RSV-LRTI for Phase 2b, 3 and 2/3¹⁻³

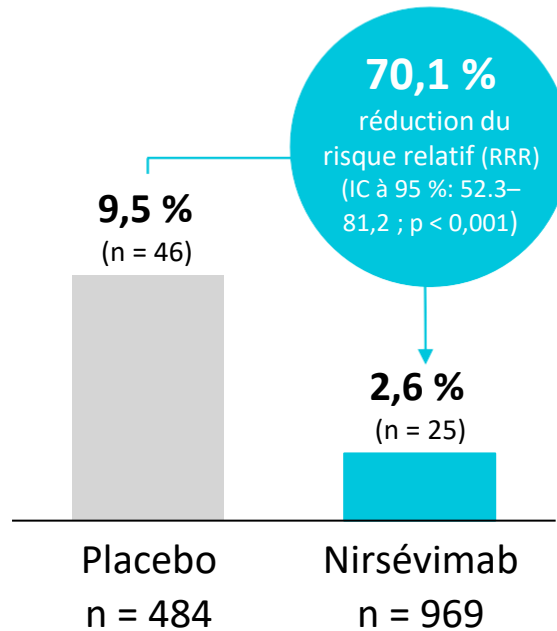
3. Quelle est l'efficacité du nirsévimab ?

Le nirsévimab a significativement réduit le risque d'IVRI à VRS par rapport au placebo dans l'étude de phase 2b^{1,2}

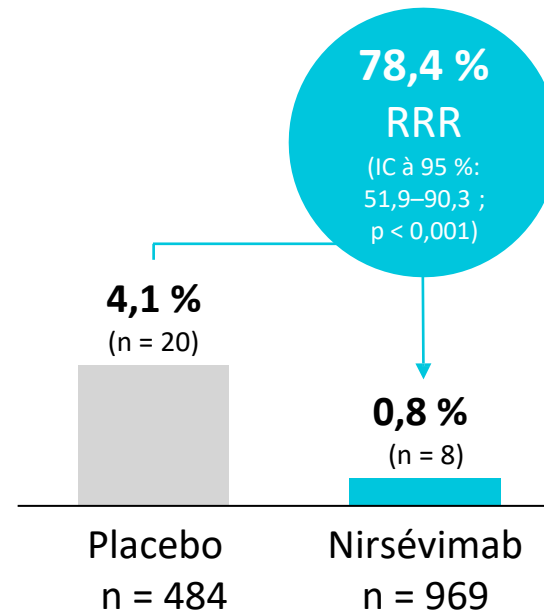
Phase 2b



Critère d'évaluation principal: incidence d'IVRI à VRS confirmée après 150 jours



Critère d'évaluation secondaire: incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS après 150 jours



Les types et les fréquences des effets indésirables étaient similaires dans les groupes nirsévimab et placebo¹

Adapté de Griffin MP et al.¹

3. Quelle est l'efficacité du nirsévimab ?

Dans une analyse post-hoc de l'étude de phase 2b, le nirsévimab a réduit le risque d'IVRI-PCM due au VRS de 86,2 % chez les nourrissons < 5 kg¹

Phase 2b – analyse post-hoc



86,2%

RRR dans l'IVRI-PCM due au VRS jusqu'au Jour 150 par rapport au placebo (IC à 95 %: 68,0–94,0)

L'incidence était de 1,2 % (n = 7/570) avec le nirsévimab contre 9,0 % (n = 26/290) avec le placebo

Seuls les nourrissons pesant < 5 kg ayant reçu 50 mg de nirsévimab ont été inclus dans l'analyse post-hoc de phase 2b. Le schéma posologique était cohérent avec l'étiquetage approuvé du produit

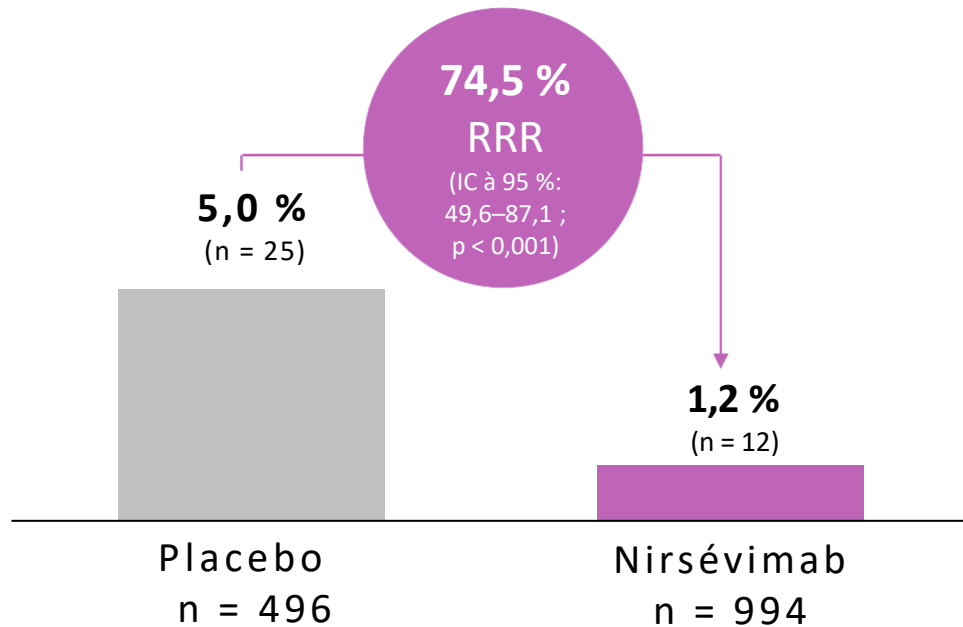
3. Quelle est l'efficacité du nirsévimab ?

Le nirsévimab a significativement réduit le risque d'IVRI nécessitant une PCM due au VRS par rapport au placebo dans l'étude MELODY^{1,2}

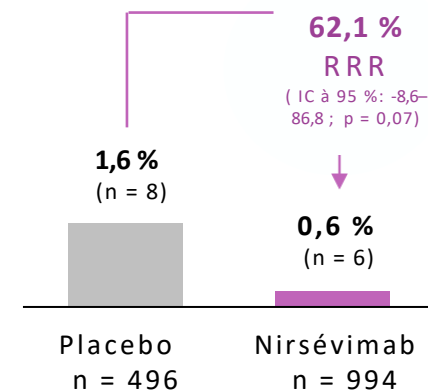
Phase 3 – cohorte principale



Critère d'évaluation principal: incidence d'IVRI-PCM due au VRS confirmé après 150 jours



Critère d'évaluation secondaire: incidence des hospitalisations pour IVRI dues au VRS après 150 jours



Les types et les fréquences des effets indésirables étaient similaires dans les groupes nirsévimab et placebo

Adapté d'après Hammitt LL et al. 2022.¹

IC, intervalle de confiance; **IVRI**, infection des voies respiratoires inférieures; **PCM**, prise en charge médicale; **VRS**, virus respiratoire syncytial; **RRR**, réduction du risque relatif. **Références** : 1. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022 ; 386(9) : 837-846. 2. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

3. Quelle est l'efficacité du nirsévimab ?

Le nirsévimab a réduit le risque d'IVRI-PCM due au VRS, y compris les hospitalisations, dans une analyse post-hoc de l'étude MELODY^{1,2}

Phase 3 – tous les sujets (analyse exploratoire)

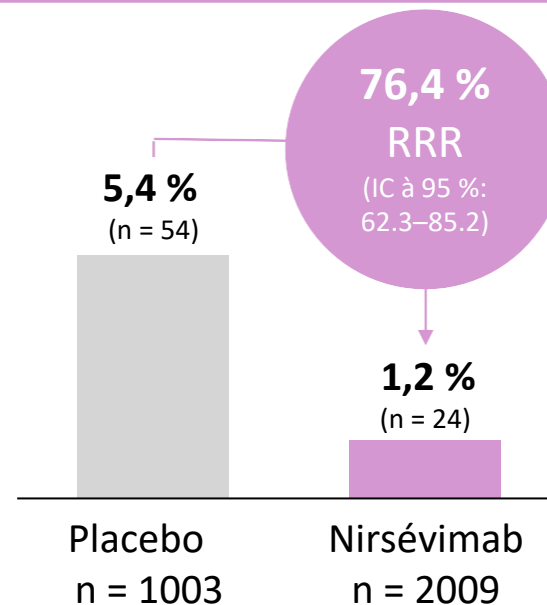
L'inclusion a été suspendue pendant le pic de la pandémie de COVID-19, mais a été poursuivie à partir d'avril 2021

Au total, **3012 nourrissons ont été randomisés** pour recevoir le nirsévimab (n = 2009) ou le placebo (n = 1003)

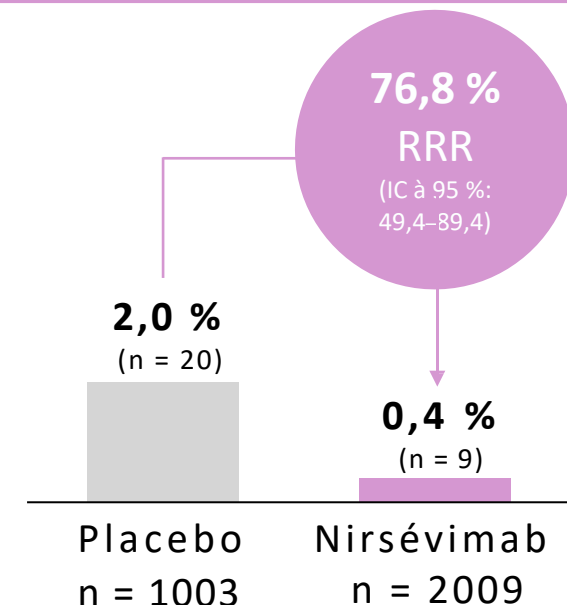
Des événements indésirables liés au traitement ont été rapportés chez **1,3 % des nourrissons recevant du nirsévimab** par rapport à 1,5 % des nourrissons recevant le placebo



Critère d'évaluation principal: incidence d'IVRI à VRS confirmée après 150 jours



Critère d'évaluation secondaire: incidence des hospitalisations pour IVRI à VRS après 150 jours



IC, intervalle de confiance; IVRI, infection des voies respiratoires inférieures; PCM, prise en charge médicale; VRS, virus respiratoire syncytial; RRR, réduction du risque relatif. **Références** : 1. Muller WJ et al. N Engl J Med 2023 ; 388(16) : 1533-1534. 2. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

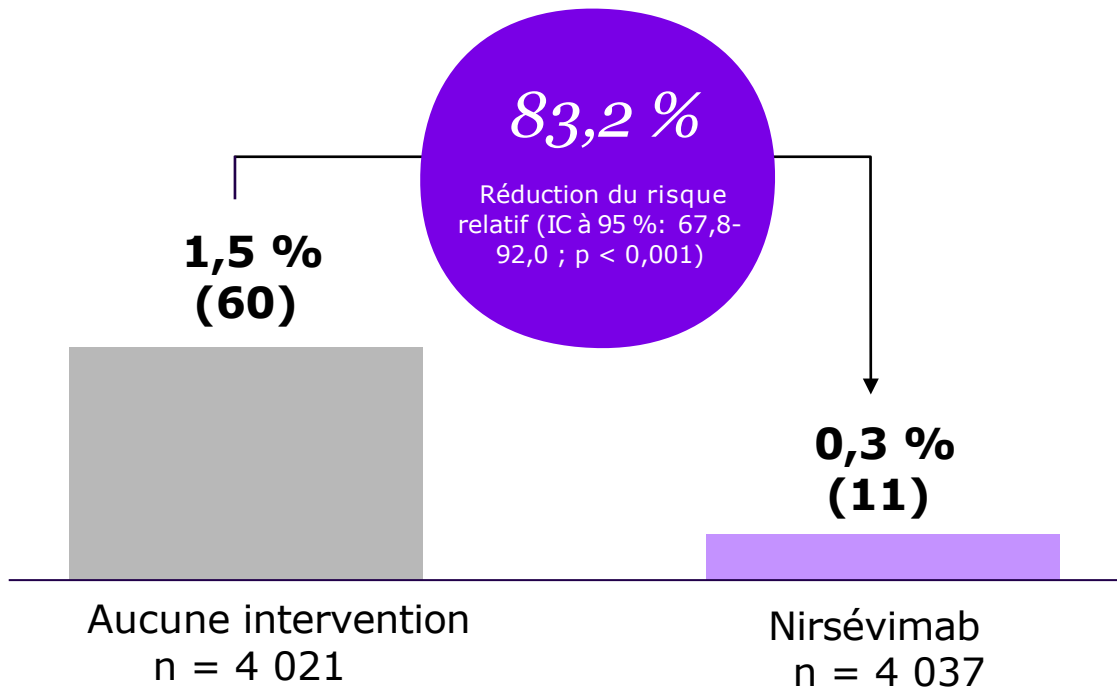
Adapté de Muller WJ et al. 2023.¹

Étude ouverte, multicentrique, à deux bras parallèles: Nirsevimab comparé à l'absence d'intervention préventive contre le VRS

L'étude HARMONIE

Réduction de 83 % des hospitalisations pour IVRI-VRS confirmées en vie réelle

Incidence des hospitalisations pour IVRI-VRS



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants

S.B. Drysdale, K. Cathie, F. Flamein, M. Knuf, A.M. Collins, H.C. Hill, F. Kaiser, R. Cohen, D. Pinquier, C.T. Felner, N.C. Vassilouthis, J. Jin, M. Bangert, K. Mari, R. Nteene, S. Wague, M. Roberts, P. Tissières, S. Royal, and S.N. Faust, for the HARMONIE Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

The safety of the monoclonal antibody nirsevimab and the effect of nirsevimab on hospitalizations for respiratory syncytial virus (RSV)-associated lower respiratory tract infection when administered in healthy infants are unclear.

METHODS

In a pragmatic trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, infants who were 12 months of age or younger, had been born at a gestational age of at least 29 weeks, and were entering their first RSV season in France, Germany, or the United Kingdom to receive either a single intramuscular injection of nirsevimab or standard care (no intervention) before or during the RSV season. The primary end point was hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection, defined as hospital admission and an RSV-positive test result. A key secondary end point was very severe RSV-associated lower respiratory tract infection, defined as hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection with an oxygen saturation of less than 90% and the need for supplemental oxygen.

RESULTS

A total of 8058 infants were randomly assigned to receive nirsevimab (4037 infants) or standard care (4021 infants). Eleven infants (0.3%) in the nirsevimab group and 60 (1.5%) in the standard-care group were hospitalized for RSV-associated lower respiratory tract infection, which corresponded to a nirsevimab efficacy of 83.2% (95% confidence interval [CI], 67.8 to 92.0; P<0.001). Very severe RSV-associated lower respiratory tract infection occurred in 5 infants (0.1%) in the nirsevimab group and in 19 (0.5%) in the standard-care group, which represented a nirsevimab efficacy of 75.7% (95% CI, 32.8 to 92.9; P=0.004). The efficacy of nirsevimab against hospitalization for RSV-associated lower respiratory tract infection was 89.6% (adjusted 95% CI, 58.8 to 98.7; multiplicity-adjusted P<0.001) in France, 74.2% (adjusted 95% CI, 27.9 to 92.5; multiplicity-adjusted P=0.006) in

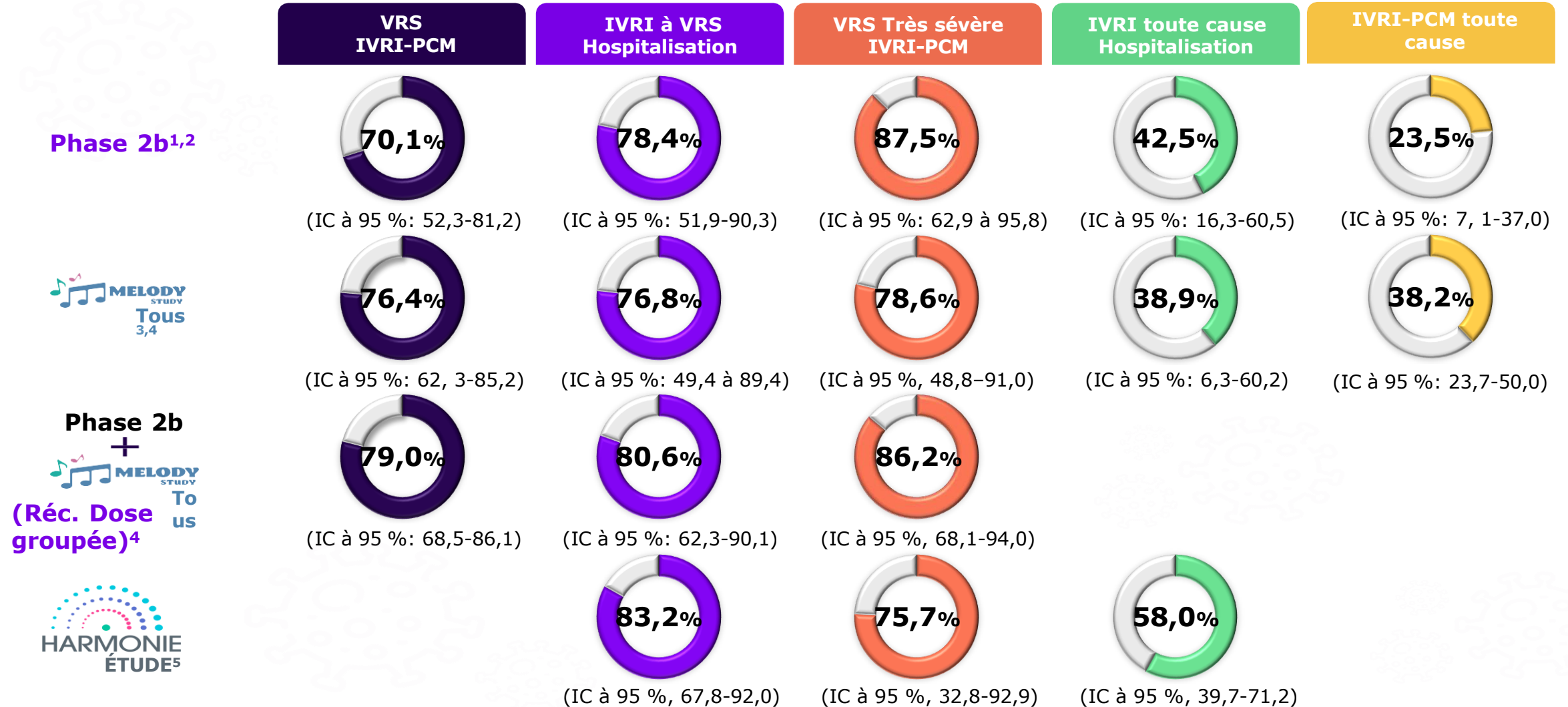
The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Prof. Faust can be contacted at s.faust@soton.ac.uk or at the NIHR Southampton Clinical Research Facility and Biomedical Research Centre, University Hospital Southampton NHS Foundation Trust, or the Faculty of Medicine and Institute for Life Sciences, University of Southampton, Tremona Road, Southampton, SO16 6YD, United Kingdom.

A list of the investigators in the HARMONIE Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Drysdale, Cathie, Flamein, Knuf, and Collins and Dr. Tissières, Dr. Royal, and Prof. Faust contributed equally to this article.

N Engl J Med 2023;389:2425-35.
DOI: 10.1056/NEJMoa2309189
Copyright © 2023 Massachusetts Medical Society.

Le nirsevimab a montré une efficacité constante contre l'IVRI- VRS, les hospitalisations associées et les hospitalisations toutes causes confondues



Une dose unique* de nirsévimab offre
une protection contre la MRVI du VRS,
pendant toute la durée d'une saison
typique du VRS¹⁻²

IVRI, infection des voies respiratoires inférieures; **VRS**, virus respiratoire syncytial.

Notes de bas de page : * La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons ayant un poids corporel < 5 kg et une dose unique de 100 mg administrée par voie intramusculaire chez les nourrissons ayant un poids corporel ≥ 5 kg.¹

Références : 1. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 2. Griffin MPS et al. N Engl J Med 2020 ;383(5) : 415-425. 3. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022 ; 386(9) : 837-846.



4. Quel est le profil de sécurité d'emploi du nirsévimab ?

La sécurité d'emploi a été étudiée dans une large population, notamment nourrissons prématurés/nés à termes et ceux à risque plus élevé de maladie grave à VRS¹



Le nirsévimab avait un profil de sécurité d'emploi similaire à celui du placebo chez les nourrissons prématurés et nés à terme (≥ 29 semaines d'AG)^{2,3}



Dans l'étude sur les nourrissons qui étaient éligibles pour recevoir le palivizumab, le profil de sécurité d'emploi du nirsévimab était comparable à celui du palivizumab et cohérent avec celui observé dans les études à terme sain et les nourrissons prématurés (≥ 29 semaines d'AG)^{*,1,4}

Le nirsévimab
a été bien
toléré dans les
essais
cliniques¹⁻⁴

AG, âge gestationnel; **VRS**, virus respiratoire syncytial.

Footnotes: * Safety was evaluated in MEDLEY in 918 infants at higher risk for severe RSV disease, including 196 extremely pre-term infants (GA <29 weeks) and 306 infants with chronic lung disease of prematurity, or hemodynamically significant congenital heart disease entering their first RSV season. Infants were randomized 2:1 Beyfortus®:palivizumab, with 614 infants receiving Beyfortus® (406 in pre-term cohort; 208 in CHD-CLD cohort) and 304 infants receiving palivizumab (206 in pre-term cohort; 98 in CHD-CLD cohort). There are limited data available in extremely pre-term infants (GA <29 weeks) less than 8 weeks of age. No clinical data available in infants with a post-menstrual age (GA at birth plus chronological age) of less than 32 weeks.¹

Références : 1. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour l'UE. 2. Griffin MPS et al. N Engl J Med 2020 ;383(5) : 415-425. 3. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022 ; 386(9) : 837-846. 4. Domachowski J et al. N Engl J Med 2022 ; 386(9) : 892-894.

Les événements indésirables avec le nirsévimab étaient peu fréquents¹

L'effet indésirable le plus fréquent était une **éruption cutanée** (0,7 %) survenant dans les 14 jours suivant la dose

- La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée

Pyrexie et des **réactions au site d'injection** ont été rapportées à un taux de 0,5 % et 0,3 % dans les 7 jours suivant la dose, respectivement

- Les réactions au site d'injection n'étaient pas graves

Effets indésirables rapportés chez 2 966 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) ayant reçu Beyfortus® dans des essais cliniques

Classe de systèmes d'organes	Terme préféré	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Éruption cutanée	Peu fréquent
Troubles généraux et affections au site d'administration	Réaction au site d'injection	Peu fréquent
	Pyrexie	Peu fréquent

« Peu fréquent » défini comme $\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$.

Adapté du résumé des caractéristiques du produit de Beyfortus® pour l'UE.¹

AG, âge gestationnel.

Références : 1. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

5. Indication et administration de Beyfortus®

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.¹

Beyfortus® est administré en une seule injection en fonction du poids du nourrisson, et est fourni dans une seringue pré-remplie prête à l'emploi sans avoir à reconstituer¹

Administré par injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse¹

Peut être administré en concomitance avec d'autres vaccins infantiles.¹



Veillez consulter le résumé des caractéristiques du produit pour obtenir des informations complètes sur la posologie et l'administration.

Références : 1. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Le moment de l'administration dépend de la date de naissance par rapport à la saison du VRS¹



Nourrissons nés avant la saison du VRS:¹

Beyfortus[®] doit être administré avant le début de la première saison du VRS. Par exemple, cela pourrait être lors d'une visite de routine chez le bébé



Nourrissons nés pendant la saison du VRS:¹

Beyfortus[®] doit être administré dès la naissance. Par exemple, cela pourrait être dans le cadre des critères de sortie d'hôpital d'un nourrisson

Beyfortus[®] offre une protection qui coïncide avec la saison du VRS et qui dure tout au long de celle-ci

VRS, virus respiratoire syncytial.

Références : 1. Beyfortus[®]. Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

6. Résumé

Le nirsévimab est développé pour tous les nourrissons, pour la prévention de la MVRI du VRS *,¹

Le nirsévimab est un anticorps direct à action prolongée conçu pour avoir une demi-vie prolongée, qui offre une protection contre les MVRI du VRS aux nourrissons pour au moins 5 mois,¹

Le nirsévimab a démontré son efficacité dans une large population de nourrissons et est bien toléré avec un bon profil de sécurité d'emploi¹⁻⁴

Le nirsévimab peut être proposé aux nourrissons, qu'ils soient nés avant ou pendant la saison¹

Les nourrissons pesant < 5 kg doivent recevoir une dose de 50 mg et ceux ≥ 5 kg doivent recevoir une dose de 100 mg¹

Le nirsévimab réduit le risque d'IVRI nécessitant une PCM due au VRS, y compris l'hospitalisation, chez les nourrissons¹⁻⁴

MVRI, maladie des voies respiratoires inférieures; **IVRI**, infection des voies respiratoires inférieures; **AMM**, Prise en charge médicale; **VRS**, virus respiratoire syncytial.

Références : 1. Beyfortus®. Résumé des caractéristiques du produit (RCP). 2. Griffin MPS et al. N Engl J Med 2020 ; 383(5) : 415-425. 3. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022 ; 386 : 837-846. 4. Domachowski J et al. N Engl J Med 2022 ; 386(9) : 892-894.



Contact : linda.vercammen@sanofi.com



sanofi

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie. Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie : Chaque seringue préremplie contient 50 mg de nirsévimab dans 0,5 mL (100 mg/mL). Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie Chaque seringue préremplie contient 100 mg de nirsévimab dans 1 mL (100 mg/mL). Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, de pH 6.0. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** 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. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie. La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administré par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est <5 kg et une dose unique de 100 mg administré 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. La posologie chez les nourrissons dont le poids est compris entre 1,0 kg et 1,6 kg est basée sur une extrapolation, aucune donnée clinique n'est disponible. L'administration du traitement chez les nourrissons de moins de 1 kg est susceptible d'entraîner une exposition plus élevée que chez les nourrissons pesant plus de 1 kg. Par conséquent, les bénéfices et les risques de l'utilisation du nirsévimab chez les nourrissons de moins de 1 kg doivent être soigneusement évalués. Les données disponibles sont limitées chez les enfants extrêmement prématurés âgés de moins de 8 semaines (âge gestationnel [AG] < 29 semaines). Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel (âge gestationnel à la naissance + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique 5.1). Chez les nourrissons devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, une dose supplémentaire peut être administrée dès que le nourrisson est stable après l'intervention, afin de garantir des taux sériques de nirsévimab adaptés. Si l'intervention a lieu dans les 90 jours suivant l'administration de la première dose de Beyfortus, la dose supplémentaire doit être de 50 mg ou 100 mg selon le poids. Au-delà de 90 jours, la dose supplémentaire peut être une dose unique de 50 mg indépendamment du poids, afin de couvrir le reste de la saison de circulation du VRS. Il n'y a pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une administration répétée. La sécurité et l'efficacité du nirsévimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Beyfortus doit être administré uniquement par voie intramusculaire. Il doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. Instructions relatives à l'administration Beyfortus est disponible sous la forme d'une seringue préremplie de 50 mg et d'une seringue préremplie de 100 mg. Vérifier les étiquettes collées sur l'emballage extérieur et sur la seringue préremplie pour vous assurer d'avoir choisi la présentation correcte requise de 50 mg ou de 100 mg. Seringue préremplie de Beyfortus 50 mg (50 mg/0,5 mL) avec tige de piston violette. Seringue préremplie de Beyfortus 100 mg (100 mg/1 mL) avec tige de piston bleu clair. Étape 1 : En tenant le Luer Lock d'une main (éviter de tenir la tige du piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection de la seringue en le tournant dans le sens antihoraire avec l'autre main. Étape 2 : Fixer une aiguille sur la seringue préremplie en tournant délicatement l'aiguille, dans le sens horaire sur l'embout Luer Lock de la seringue préremplie, jusqu'à rencontrer une légère résistance. Étape 3 : En tenant le corps de la seringue d'une main, tirer délicatement sur le capuchon protecteur de l'aiguille avec l'autre main pour l'enlever. Ne pas tenir la tige du piston pendant le retrait du capuchon protecteur de l'aiguille, au risque de déplacer la butée en caoutchouc. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec une surface. Ne pas remettre le capuchon protecteur sur l'aiguille et ne pas retirer l'aiguille de la seringue. Étape 4 : Administrer tout le contenu de la seringue préremplie en injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** 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 La liste ci-dessous 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). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** ☑ Peu fréquent - Eruptions cutanées¹ L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés suivants : rash, rash maculopapuleux, rash maculeux. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** ☑ Peu fréquent - Réaction au site d'injection² ; Pyrexie 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, oedème 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. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique**: Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – 1000 Bruxelles Madou – Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be – e-mail: adr@afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.quichet.lu/pharmacovigilance **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 seringues préremplies à usage unique EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 seringues préremplies à usage unique **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 31 octobre 2022 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 11/2023 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>