

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

RAPPORT D'EXPERTISE N°1

BEYFORTUS®
Nirsévimab
LABORATOIRE
SANOFI

Date d'ouverture de l'enquête	16/05/2023
CRPV rapporteur	CRPV de Nice
Nom de l'expert rapporteur *	
CRPV relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur *	
Nom du ou des laboratoires	SANOFI
Période couverte par le rapport	11/09/2023 – 30/04/2024

Pas de conflit d'intérêt

Table des matières

I.	Introduction	5
II.	Généralités sur Beyfortus® (nirsévimab)	6
A.	Données de pharmacodynamie	6
B.	Données pharmacocinétiques	8
C.	Population cible, indication(s) et posologie	9
D.	Avis de la HAS	9
E.	Recommandations des sociétés savantes et autres recommandations.....	9
F.	Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire	10
III.	Contexte/Objectifs/Périmètres	12
IV.	Méthodes.....	12
A.	Données issues des bases de PV.....	12
B.	Données du laboratoire:	13
C.	Données de la littérature :.....	13
D.	Autres (si applicable : utilisation, Eudravigilance, Vigilyze, etc...):	13
V.	Résultats	14
A.	Données en France	14
1)	Présentation générale des cas notifiés sur la période du 10/09/2023 au 30/04/2024	14
27	14
2)	Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 10/09/2023 au 30/04/2024	16
3)	Analyse détaillée.....	27
B.	Données au niveau mondial	32
1)	Données générales du dernier PSUR	32
2)	Données générales de Vigilyze ou d'Eudravigilance	33
C.	Données issues des essais cliniques	37
D.	Données de la littérature (ex : Micromedex, Martindale, Pubmed, veille bibliographique du laboratoire).....	37
E.	Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement (le cas échéant).....	39
VI.	Discussion des résultats.....	40
VII.	Conclusions du CRPV rapporteur.....	42
VIII.	ANNEXES	44

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
AG : Age Gestationnel
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASC : Aire Sous la Courbe
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BNPV : Base Nationale de Pharmacovigilance
CPK : Créatine Phospho-Kinase
CRP : Protéine C Réactive
DAS : Détection Automatisée de Signal
DGS : Direction générale de la Santé
DROM : Département et Région d'Outre-Mer
EHH : Episode d'Hypotonie-Hyporéactivité
EM : Erreur Médicamenteuse
FDA : Food and Drug Administration
GPIP : Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
HAS : Haute Autorité de Santé
IM : Intramusculaire
IVRI : Infection des Voies respiratoires Inférieures
PCM : Prise en Charge médicale
PCR : Protéine C réactive
PGR : Plan de gestion des Risques
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
PSUR : Periodic Update Safety Report
RCIU : Retard de croissance Intra-Utérin
RCP : Résumé des Caractéristiques du produit
RGO : Reflux Gastro-Oesophagien
SA : Semaines d'Aménorrhée
SFN : Société Française de Néonatalogie
SMR : Service Médical Rendu
SNDS : Système National des Données de Santé
SP : Santé Publique
TIH : Thrombopénie Induite par l'Héparine
VRS : Virus Respiratoire Syncytial
VVP : Voie Veineuse Périphérique

RESUME

1- Introduction

Le nirsévimab, Beyfortus[®], est un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) qui a été mis à disposition en France en septembre 2023. Il possède une activité antivirale préventive contre les infections respiratoires inférieures à VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons durant leur première saison épidémique. La dose recommandée est une administration unique de 50mg pour les nourrissons <5kg et de 100mg pour ceux ≥5kg. Etant donné son caractère innovant, la population concernée et la campagne d'immunisation mise en place sur le territoire, il a été décidé de mettre en place une enquête nationale de pharmacovigilance.

2- Méthode

L'ensemble des observations de pharmacovigilance de la Base Nationale de PharmacoVigilance (BNPV) et du Laboratoire exploitant ont été transmises entre le 11/09/2023 et le 30/04/2024 et ont été évaluées. Une requête hebdomadaire était effectuée avec analyse intermédiaire tous les mois. Cette évaluation s'est accompagnée d'une évaluation des données de la littérature, des données internationales transmises (PSUR, variations éventuelles), des données de Vigilyze[®] et de toute autre source d'information disponible sur les données de pharmacovigilance du nirsévimab (telles que des résultats d'études, de détection de signal). Un rapport annuel de synthèse des données de pharmacovigilance est également prévu dans le cadre de cette enquête nationale de pharmacovigilance.

3- Principaux résultats et discussion

Un total de 198 cas (381 effets indésirables) dont 153 graves a été analysé ; 132 cas BNPV dont 102 graves et 66 cas laboratoire dont 51 graves. Une très grande majorité de cas (148/198, 74,7%) rapporte des inefficacités / bronchiolites à VRS, de gravité variable suivant les cas mais sans évolution fatale. A noter, un nourrisson de 7 mois et 10 jours est décédé d'une mort subite du nourrisson alors qu'il présentait une infection à VRS en cours sans critère de sévérité. Il n'y a pas de facteur de risque identifié dans les cas d'inefficacité. Cependant, l'analyse des cas d'infections à VRS et donc de l'efficacité de Beyfortus[®] nécessite d'être effectuée par des études de pharmaco épidémiologie en condition de vie réelle. Trois cas de mort subite sont rapportés sans signal identifié à ce jour. Il n'y a pas eu d'autre décès sur la période de suivi. Trois signaux ont été mis en évidence : un risque de trouble respiratoire hors contexte infectieux, de type dyspnée, désaturation, pause respiratoire de chronologie évocatrice (force modérée et risque sévère), un risque d'effets systémiques de type syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie, pouvant être interprétés comme de l'immunogénicité post injection (force modérée et risque faible) et un risque d'AVC suite à la notification d'un cas isolé (force faible et risque sévère). Parmi les autres cas rapportés, ont été analysées des réactions au site d'injection attendues, des réactions cutanées attendues et dont l'évaluation retrouve dans un certain nombre de cas un délai de survenue peu évocateur ou des facteurs confondants. Plusieurs cas rapportent des erreurs médicamenteuses exposant le patient à une dose plus importante que recommandée, mais sans conséquence clinique dans la plupart des cas.

4- Conclusions

Il ressort de l'analyse de cette première période d'enquête nationale de pharmacovigilance 3 signaux de pharmacovigilance : deux signaux modérés en lien avec des réactions post injection : affections respiratoires de type dyspnée, désaturation, pause respiratoire de risque sévère, affections systémiques telles que syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie de risque faible et un signal faible mais de risque sévère d'AVC suite à la notification d'un cas isolé. Les autres cas rapportent des inefficacités / bronchiolites à VRS difficilement analysables en notification spontanée, et des effets attendus (réactions au point d'injection, réactions cutanées, fièvre). Des événements indésirables sont à surveiller : les morts subites du nourrisson, les réactions immunoallergiques, l'éventuelle émergence de cas de résistances et les pétéchies (dans le cadre d'un risque théorique de thrombopénie).

Etant donné les signaux identifiés qui sont en cours d'évaluation, la demande d'extension d'indication de Beyfortus[®] aux nourrissons jusqu'à 24 mois restant à risque élevé de forme grave pour leur seconde période épidémique et des incertitudes quant à un risque de réaction allergique notamment en situation de réexposition, il est proposé de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance. Il est néanmoins proposé de limiter l'analyse des cas de bronchiolite à VRS / inefficacité aux cas pertinents (cas marquants, pronostic vital engagé ou décès éventuels), compte-tenu des limites de leur évaluation en notification spontanée.

I Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	BEYFORTUS
DCI	Nirsévimab
Classe ATC	J06BD08
Excipient(s) à effet notable	Non applicable
Forme pharmaceutique et dosage	Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie
Classe pharmacologique	Anticorps monoclonal antiviral
Indication(s)	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
Condition de prescription et de délivrance (France)	Liste 1
Procédure d'enregistrement (pays rapporteur et corapporteur si procédure européenne)	Procédure centralisée CHMP Rapporteurs: DK (Rap) / DE (Co-Rap)
PSUR : EURD list,¹ (oui/non) Si oui : - pays rapporteur - prochaine DLP - fréquence de soumission	PRAC Rapporteur : Finlande Prochaine DLP : 30/04/2024 (soumission avant 09/07/2024) Fréquence : Semestrielle
Titulaire d'AMM Exploitant	SANOFI WINTHROP INDUSTRIE SANOFI PASTEUR EUROPE
Date d'obtention de l'AMM	31/10/2022
Date de commercialisation en France	11/09/2023
Pays en Europe commercialisant la (les) spécialité(s)	Au 30/10/2023, AMM en Europe, GB, Canada, USA, Brésil Commercialisation : France Espagne Etats-Unis Luxembourg Allemagne Portugal Italie

NB : Tableau pré-rempli par ANSM

Etat de la commercialisation fourni par le laboratoire Sanofi

II **Généralités sur Beyfortus® (nirsévimab)**

Le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) est un virus de la famille des Paramyxoviridae 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, de transmission interhumaine directe via les gouttelettes respiratoires (éternuements, toux) et la salive, ou indirecte (manuportée). 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 : toux, écoulement nasal, fièvre, diminution de l'appétit et irritabilité.

Une des complications survenant chez les jeunes nourrissons et les nouveau-nés est une bronchiolite aiguë. Les signes et symptômes 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 toux, respiration sifflante, augmentation de la fréquence respiratoire, tachypnée, tachycardie, tirage intercostal et battements des ailes du nez. Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en 8-10 jours. 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.

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 une laryngite.

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

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

A. Données de pharmacodynamie

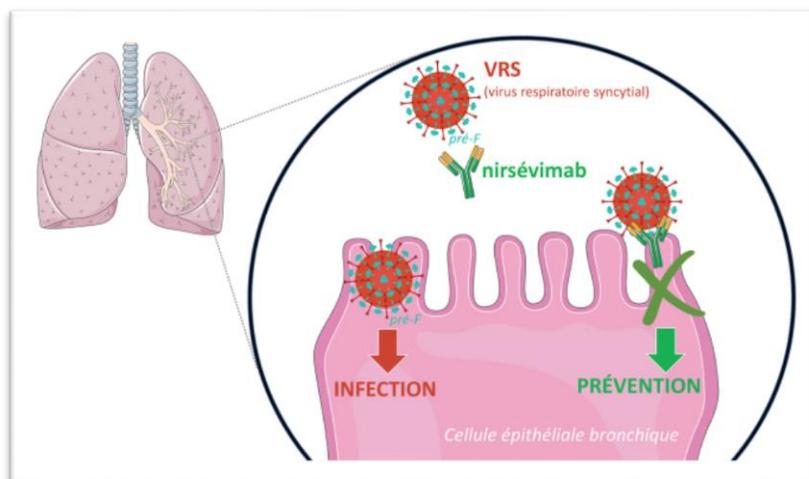
Structure, mécanisme d'action

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à action prolongée de type IgG1k, dirigé contre la protéine F du VRS en conformation pré-fusion, qui a été modifié par une triple substitution d'acides aminés (YTE) dans la région Fc pour en prolonger sa demi-vie sérique.

Le nirsévimab se lie à un épitope bien conservé du site antigénique Ø sur la protéine de pré-fusion avec des constantes de dissociation $KD = 0,12$ nM et $KD = 1,22$ nM respectivement pour les sous-types A et B du VRS. Le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule (cf figure 1).

Il possède donc une activité antivirale à visée préventive spécifiquement dirigée contre le VRS.

Figure 1 : mécanisme d'action du nirsévimab



Issu de Buxeraud J, Faure S. Le nirsévimab (Beyfortus®), en prévention de la bronchiolite. *Actualités Pharmaceutiques*, Vol 62, Issue 631, December 2023, 10-12

Le nirsévimab a démontré qu'il se liait *in vitro* aux FcγRs humains immobilisés et qu'il avait une activité de neutralisation équivalente aux anticorps monoclonaux parents, IG7 et IG7TM (région Fc modifiée pour réduire la fonction de liaison et effectrice du FcR). Dans un modèle animal de l'infection à VRS, IG7 et IG7TM ont présenté une diminution dose-dépendante comparable de la réplication du VRS dans les poumons et les cornets nasaux, suggérant fortement que la protection contre l'infection à VRS dépend de l'activité de neutralisation du nirsévimab plutôt que de la fonction effectrice médiée par le Fc.

Données cliniques d'efficacité

L'efficacité et la tolérance du nirsévimab ont été évaluées dans le cadre de deux essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo :

- l'essai D5290C00003 [phase IIb]
- l'essai MELODY [phase III]

pour la prévention des Infections des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) VRS nécessitant une Prise en Charge Médicale (PCM) chez les **nourrissons nés à terme et prématurés** (Age Gestationnel (AG) ≥ 29 semaines) au cours de leur première saison VRS.

La sécurité et la pharmacocinétique du nirsévimab ont également été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus palivizumab (essai MEDLEY [phase II/III]) chez des nourrissons d'AG < 35 semaines à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des **nourrissons très grands prématurés (AG < 29 semaines) et des nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique des prématurés ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative**, au cours de leur première saison VRS.

Dans l'essai D5290C00003, un total de 1 453 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens (AG ≥ 29 à < 35 semaines) ont été randomisés (2:1) et dans l'essai MELODY (cohorte principale), un total de 1 490 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 35 semaines) ont été randomisés (2:1). Les essais ont exclu les nourrissons présentant des antécédents de maladie pulmonaire chronique/dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale (à l'exception des nourrissons présentant une cardiopathie congénitale non compliquée).

Le critère d'évaluation principal pour les essais D5290C00003 et MELODY était l'incidence des IVRI PCM (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR, principalement définies comme bronchiolite ou pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration. Le critère d'évaluation secondaire était l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une IVRI VRS PCM.

Le pourcentage de sujets ayant nécessité une supplémentation en oxygène était de 44,4 % (4/9) vs 81,0 % (17/21), le pourcentage de sujets ayant nécessité une ventilation en pression positive continue [PPC]/canule nasale à haut débit [CNHD] était de 11,1 % (1/9) vs 23,8 % (5/21), et le pourcentage de sujets admis en unité de soins intensifs était de 0 % (0/9) vs 28,6 % (6/21), respectivement pour nirsévimab vs placebo.

L'essai MELODY a continué à recruter des nourrissons après l'analyse principale, et au total 3 012 nourrissons ont été randomisés pour recevoir Beyfortus® (2 009) ou un placebo (1 003). L'efficacité du nirsévimab contre les IVRI VRS PCM, avec hospitalisation ou encore très sévères a montré une réduction du risque relatif de 76,4 % (IC à 95 % 62,3 ; 85,2), 76,8 % (IC à 95 % 49,4 ; 89,4) et 78,6 % (IC à 95 % 48,8 ; 91,0) respectivement.

Dans l'essai MEDLEY, un total de 925 nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale et des nourrissons prématurés d'AG < 35 semaines, ont été randomisés à l'entrée dans leur première saison à VRS. L'incidence de l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration était de 0,6 % (4/616) dans le groupe nirsévimab et de 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab.

Durée de la protection : d'après les données cliniques et pharmacocinétiques, la durée de protection conférée par le nirsévimab est d'**au moins 5 mois**.

Résistances

Dans les essais MELODY et MEDLEY, aucun sujet atteint d'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, 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).

Des variants recombinants du VRS B porteur de variations identifiées 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.

B. Données pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques du nirsévimab sont basées sur les données issues d'études individuelles et d'analyses pharmacocinétiques de population. La pharmacocinétique du nirsévimab était proportionnelle à la dose chez les nourrissons et les adultes après administration IM de doses cliniquement pertinentes sur un intervalle de doses de 25 mg à 300 mg.

Après administration intramusculaire, **la concentration maximale a été atteinte en 6 jours** (intervalle de 1 à 28 jours) et la biodisponibilité absolue estimée était de 85 %.

Le volume central et périphérique estimé de distribution du nirsévimab était respectivement de 249 mL et de 241 mL pour un nourrisson pesant 5 kg. Le volume de distribution augmente avec le poids.

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1κ qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement réparties dans le corps et non métabolisé par les enzymes hépatiques.

En tant qu'anticorps monoclonal, le nirsévimab est éliminé par catabolisme intracellulaire.

La clairance estimée du nirsévimab était de 3,38 mL/jour pour un nourrisson pesant 5 kg. **Sa demi-vie terminale était d'environ 69 jours**. La clairance du nirsévimab augmente avec le poids.

Dans les essais D5290C00003 et MELODY, une corrélation positive a été observée entre une aire sous la courbe (ASC) sérique supérieure à 12,8 mg jour/mL et une incidence d'IVRI VRS PCM inférieure. Sur la base de ces résultats, la posologie recommandée est de 50 mg ou 100 mg en injection Intra-Musculaire (IM) chez les nourrissons.

Dans l'essai MEDLEY, >80 % des nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS (ASC sérique supérieure à 12,8 mg jour/mL) après une dose unique.

Populations particulières

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour étudier l'effet de l'insuffisance rénale ou hépatique. Ac monoclonal de type IgG caractéristique, le nirsévimab n'est pas éliminé par le rein (masse moléculaire élevée). Une modification de la fonction rénale ne devrait pas avoir d'impact sur sa clairance. La principale voie d'élimination des Ac monoclonaux de type IgG n'étant pas la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur sa clairance.

Aucune influence significative de la maladie pulmonaire chronique ou de la cardiopathie congénitale sur la pharmacocinétique du nirsévimab n'a été observée.

C. Population cible, indication(s) et posologie

Indication

Beyfortus® est indiqué pour 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**. Beyfortus® doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

Posologie

La dose recommandée est une dose unique par voie IM de

- 50 mg administré pour les nourrissons dont le poids est <5 kg
- 100 mg administré 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**.

Les données disponibles sont limitées chez les enfants extrêmement prématurés et la sécurité et l'efficacité du nirsévimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies.

D. Avis de la HAS

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu son avis sur Beyfortus® **le 19 juillet 2023**.

A la date d'évaluation, en plus des mesures d'hygiène, il n'existe qu'un seul autre traitement préventif d'une infection à VRS; le palivizumab (Synagis®), disponible depuis 1999. Il s'agit là aussi d'un anticorps monoclonal humanisé, de type IgG1k dirigé contre un épitope du site antigénique A de la protéine de fusion du VRS. Synagis® est indiqué dans la prévention des infections respiratoires basses graves dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS (enfant prématuré né à ≤35SA, ayant une pathologie de type dysplasie bronchopulmonaire ou une cardiopathie congénitale). Il nécessite d'être administré 1 fois par mois pendant la période épidémique à VRS.

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® 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® apporte une réponse partielle au besoin médical identifié.

SMR / ASMR

Prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves dues au VRS, nécessitant une hospitalisation au cours de leur première saison de circulation du VRS pour

- Nouveau-nés et nourrissons à risque élevé d'infection à VRS (**population éligible au Synagis®**) :
 - o **SMR faible**, au même titre que SYNAGIS (palivizumab),
 - o **ASMR V** (pas d'amélioration du service médical rendu)
 - o Population cible estimée : 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année
 - o Taux de remboursement proposé : 15 %.
- Nouveau-nés et nourrissons avec ou sans facteurs de risque tels que définis par les recommandations nationales (**population non éligible au Synagis®**):
 - o **SMR modéré**
 - o **ASMR IV** (amélioration mineure du service médical rendu)
 - o Population cible estimée : 725 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum
 - o Taux de remboursement proposé : 30 %.

E. Recommandations des sociétés savantes et autres recommandations

La Société Française de Néonatalogie (SFN) et le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) ont cosigné un avis **le 5 juin 2023**, dans lequel ils se prononcent pour une **administration systématique d'une dose de nirsévimab à tous les nourrissons âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique**

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

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. Pour ces derniers, compte tenu de la protection relative des nouveau-nés durant leur hospitalisation en service de néonatalogie, et 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.

La Direction Générale de la Santé (DGS) a communiqué sur la population à cibler pour la campagne d'immunisation contre le VRS :

- « DGS urgent N°2023_14 du 24 août 2023 Prévention médicamenteuse des bronchiolites à VRS : « ... Disponible à partir de mi-septembre dans les établissements de santé et sur commande dans les pharmacies d'officine, le nirsevimab pourra être prescrit à l'ensemble des **nourrissons nés à partir du 6 février 2023...** Conformément aux recommandations du Conseil national professionnel (CNP) de pédiatrie jointes, il est recommandé que les nourrissons nés à partir du 15 septembre 2023 (date de mise à disposition du médicament) soient immunisés avant leur sortie de maternité. L'immunisation en ville nécessite une prescription par le médecin qui suit l'enfant. Les parents passeront ensuite en pharmacie d'officine pour commander puis retirer le médicament qui sera mis à disposition par l'Etat, sans facturation aux familles... ».
- « DGS-Urgent N°2023-19 du 26 septembre 2023 Priorisation temporaire des patients à immuniser : « ... Les maternités remontent en effet des **taux d'adhésion des parents de 60 % voire 80 %** dans certains établissements. Les officines ont quant à elles passé commande de volumes importants pour les deux dosages disponibles de nirsevimab... Au regard du nombre de doses de nirsevimab réservées et du calendrier d'approvisionnement des doses par le laboratoire, la Direction générale de la santé, après échange avec le Conseil National Professionnel de Pédiatrie, recommande une priorisation de l'utilisation des doses de nirsevimab 50 mg en maternité.... La distribution de Beyfortus dosage de 50 mg est suspendue en ville au profit des maternités. La prescription, la distribution, la dispensation et l'immunisation avec Beyfortus 100mg se poursuit en ville, pour les nourrissons ≥ 5kg... La Direction générale de la santé recommande de **réserver les doses de nirsevimab 50 mg à l'immunisation des nouveaux nés en maternité avant leur sortie et par les services d'hospitalisation pour les nouveaux nés de moins d'un mois hospitalisés... »**

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

Palivizumab

Le seul traitement actuellement disponible de la même classe pharmacologique et pouvant avoir un profil de sécurité comparable est le palivizumab (Synagis®). Avec ce traitement, un risque de réaction allergique a été rapporté. Certains cas ont été sévères (anaphylaxie, choc anaphylactique) avec évolution fatale. Il est important de préciser que Synagis® nécessite d'être administré une fois par mois pendant la période épidémique. Les autres effets indésirables décrits et attendus sont les réactions au site d'injection, éruptions cutanées (incluant urticaire), fièvre, convulsion, apnée, thrombopénie.

Nirsévimab : études cliniques, RCP

Les principales données de sécurité issues des études cliniques pivotales du nirsévimab ont rapporté les événements indésirables suivants : infections respiratoires hautes, infections virales (grippe, Covid-19, bronchiolites, autres infections virales), rhinites, rhinopharyngites, fièvre, gastroentérite, diarrhées, vomissements, pyélonéphrite.

Des réactions au point d'injection et locorégionales sont rapportées (prurit, inflammation, érythème...).

Des réactions cutanées générales ont été rapportées : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, dermatite allergique, pétéchies, (études D5290, HARMONIE, MEDLEY, MELODY), des thrombopénies dans l'étude MEDLEY (une TIH et une thrombopénie dans un contexte septique).

Enfin, des décès ont été rapportés dans les études cliniques : 2 décès sans lien avec le nirsevimab versus 3 dans le groupe placebo dans l'étude D5290, 4 décès sans lien avec le nirsévimab (1 fracture du crâne, 1 diarrhée, 1 gastroentérite et 1 cause inconnue) versus 0 dans le groupe placebo de l'étude MELODY, 4 décès sans lien avec le nirsevimab (1 bronchiolite et un covid-19 chez des prématurés, 1 insuffisance cardiaque

congestive, 1 choc cardiogénique et 1 pneumonie chez le nourrisson à plus haut risque) versus 1 (pneumonie) dans le groupe placebo de l'étude MEDLEY et aucun décès dans l'étude HARMONIE.

Ainsi, le RCP de Beyfortus® précise le risque de réactions au site d'injection, fièvre, éruptions cutanées (papuleux, maculopapuleux). Il est précisé dans les mises en garde un risque de réaction de type anaphylactique.

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

Le risque de résistance antivirale a été exploré ; dans les études *in vitro*, il a été identifié des variants d'échappement avec une sensibilité réduite pour le VRS A et B. Dans les études cliniques, 2 patients de l'étude D5290C00003 ont présenté des isolats du VRS B avec variants d'échappement entraînant une sensibilité réduite au nirsévimab. Il n'a pas été retrouvé de baisse d'efficacité sur les VRS recombinants présentant une résistance au palivizumab mais le risque de résistance croisée reste possible.

Nirsévimab : PGR

Enfin, le Plan de Gestion des Risques (PGR) européen de Beyfortus® est le suivant :

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.

III Contexte/Objectifs/Périmètres

L'infection par le VRS est la principale cause d'infections des voies respiratoires inférieures chez les jeunes enfants. Jusqu'en 2023, seul l'anticorps monoclonal Synagis® était disponible en France pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues au VRS nécessitant une hospitalisation chez les enfants à risque élevé d'infection à VRS.

Le nirsévimab (Beyfortus®) est un nouvel anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant à longue durée d'action de type IgG1k dirigé contre la protéine de fusion du VRS présentant une triple substitution d'acides aminés dans la région Fc permettant de prolonger la demi-vie sérique (demi-vie d'élimination terminale 69 jours environ). Il s'agit d'un agent d'immunisation passive spécifique au VRS. Contrairement au palivizumab nécessitant des administrations mensuelles, le nirsévimab, grâce à sa longue demi-vie, nécessite une administration unique au début de la saison de circulation du VRS.

Dans le cadre de sa mise à disposition à compter de septembre 2023 (avant l'entrée en saison épidémique du VRS), compte tenu de son caractère nouveau, de la population concernée (pédiatrique), de l'absence de recul de son utilisation en condition en vie réelle, de l'impact en termes de Santé Publique de ce traitement, il a été décidé d'ouvrir une enquête de pharmacovigilance afin de surveiller son profil de sécurité d'emploi. Il s'agit d'une enquête nationale de pharmacovigilance sur toutes les données de sécurité, sans périmètre restreint.

IV Méthodes

Le CRPV de Nice (rapporteur) doit analyser toutes données mises à disposition en lien avec l'enquête : nouvelles observations enregistrées dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), cas marquants transmis par l'ANSM, ainsi que les cas transmis par les laboratoires. Tout nouveau signal potentiel identifié doit être transmis sans délai à l'ANSM.

Il a été convenu de faire des synthèses des données de pharmacovigilance tous les mois à compter de l'ouverture de l'enquête nationale, avec possibilité de modifier la périodicité en fonction du nombre de cas et de signaux potentiels détectés. Ces synthèses doivent reprendre et analyser les données de la BNPV ainsi que les faits marquants, le cas échéant, les cas des laboratoires avec un critère de gravité Décès ou Mise en jeu du pronostic vital.

Un rapport annuel de synthèse a également été prévu à la date du 20 juillet 2024, finalement demandé au 29 mai 2024 dans un contexte de communication nationale.

Le CRPV d'Angers (relecteur) a un rôle de support, relecture, analyse critique complémentaire.

A. Données issues des bases de PV

- L'ANSM effectue une requête mensuellement dans la BNPV afin d'extraire toutes les nouvelles observations de pharmacovigilance impliquant le nirsévimab, ainsi que toutes les mises à jour de cas suivant la méthodologie suivante :

Critères sur les cas :

- Origine des cas : CRPV et CEIP ;
- Version : dernière version approuvée ;
- Critère de date : date de saisie de la V0 supérieure ou égale 11/09/2023 ;
- Critère de gravité : Cas graves et non graves.

Critères sur les médicaments :

- Substance : NIRSEVIMAB ;
- Imputabilité OMS : Suspect/Interaction ;

Autres critères non spécifiés.

Les données sont transmises sous forme d'un line listing au format classeur Excel et des fiches denses de chacune des observations.

- Les cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes impliquant Beyfortus® remontant à l'ANSM sont systématiquement transmis aux CRPV de Nice et d'Angers au fil de l'eau.

B. Données du laboratoire:

Le laboratoire transmet sans délai au CRPV de Nice toute observation de pharmacovigilance avec critère de gravité « décès » ou « mise en jeu du pronostic vital ». Les cas déjà enregistrés par un CRPV sont alors identifiés comme « doublon ». Le cas échéant, le CRPV concerné est contacté.

Il est convenu que toute nouvelle information pertinente en matière de pharmacovigilance est transmise au CRPV rapporteur et à l'ANSM.

Un listing de toutes les observations de pharmacovigilance enregistrées dans sa base de pharmacovigilance interne a été transmis par le laboratoire, avec une estimation des données d'exposition nationale au nirsévimab au 30/04/2024.

C. Données de la littérature :

Une analyse de la littérature est effectuée régulièrement et a minima tous les mois par le CRPV de Nice concernant toutes les données de sécurité impliquant le nirsévimab au niveau international. Cette veille bibliographique est effectuée dans les bases de données scientifiques de littérature : APM®, Google scholar®, Micromedex®, PubMed®, Reactions®.

D. Autres (si applicable : utilisation, Eudravigilance, Vigilyze, etc...):

- Une Détection Automatisée de Signal (DAS) par l'ANSM au 30/04/2024 a été transmise au CRPV de Nice pour analyse en vue du rapport de synthèse annuel.
- Les PSURs, rapports de PSUR, signal EPITT et toute nouvelle information pouvant rentrer dans le périmètre de l'évaluation de données de pharmacovigilance, y compris provenant des études cliniques, sont transmis par la Direction médicale de l'ANSM au CRPV de Nice
- Une extraction des cas laboratoires dans Eudravigilance® a été effectuée par l'ANSM au 30/04/2024 et transmise au CRPV de Nice
- Une requête périodique des cas enregistrés dans la base internationale de l'OMS Vigibase® et disponibles sur Vigilyze® est effectuée mensuellement par le CRPV de Nice.

V **Résultats**

A. Données en France

1) Présentation générale des cas notifiés sur la période du 10/09/2023 au 30/04/2024

Les données sur le nombre de cas notifiés aux CRPV et au laboratoire et analysés sont présentées dans le tableau ci-dessous ainsi que dans un logigramme, reprenant le nombre de cas.

Tableau 1 : Données sur les cas reçus

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	132	181	313
Nombre de cas exclus de l'analyse	0	115	115
Nombre de doublons	0	115	115
Nombre de cas analysés	132	66	198
~ cas médicalement confirmé	130	66	196
~ cas non médicalement confirmé	2	0	2
• Nombre de cas graves	102	51	153
• Nombre de cas de décès	3	0	3
• Nombre d'EI	249	132	381
• Nombre d'EI graves	193	99	292
• Nombre d'EI inattendus graves	74*	10**	84
Patient			
~ Age moyen ± écart type	Voir Tableau 3		
Groupe d'Age pertinent (ex : par rapport à l'âge, par rapport à l'indication, en fonction du type de problématique)	L'âge à la date d'injection est compris entre 0 à 12 mois		/
~ Sexe	Masculin	79	25
	Féminin	52	14
	Inconnu	1	27

*Le critère inattendu des EI provenant des CRPV a été évalué à partir de l'imputabilité relevée dans les cas (critère inattendu = hors B4). Quand le critère n'était pas précisé, nous n'avons pas comptabilisé de cas inattendu. Certains cas d'inefficacité ont été considérés comme inattendus par les CRPV.

** Le critère inattendu des EI provenant des cas du Laboratoire a été évalué à partir du RCP actuel de Beyfortus®. Il a été considéré qu'une inefficacité / infection à VRS était un EI attendu.

Logigramme : Nombre de cas reçus et analysés

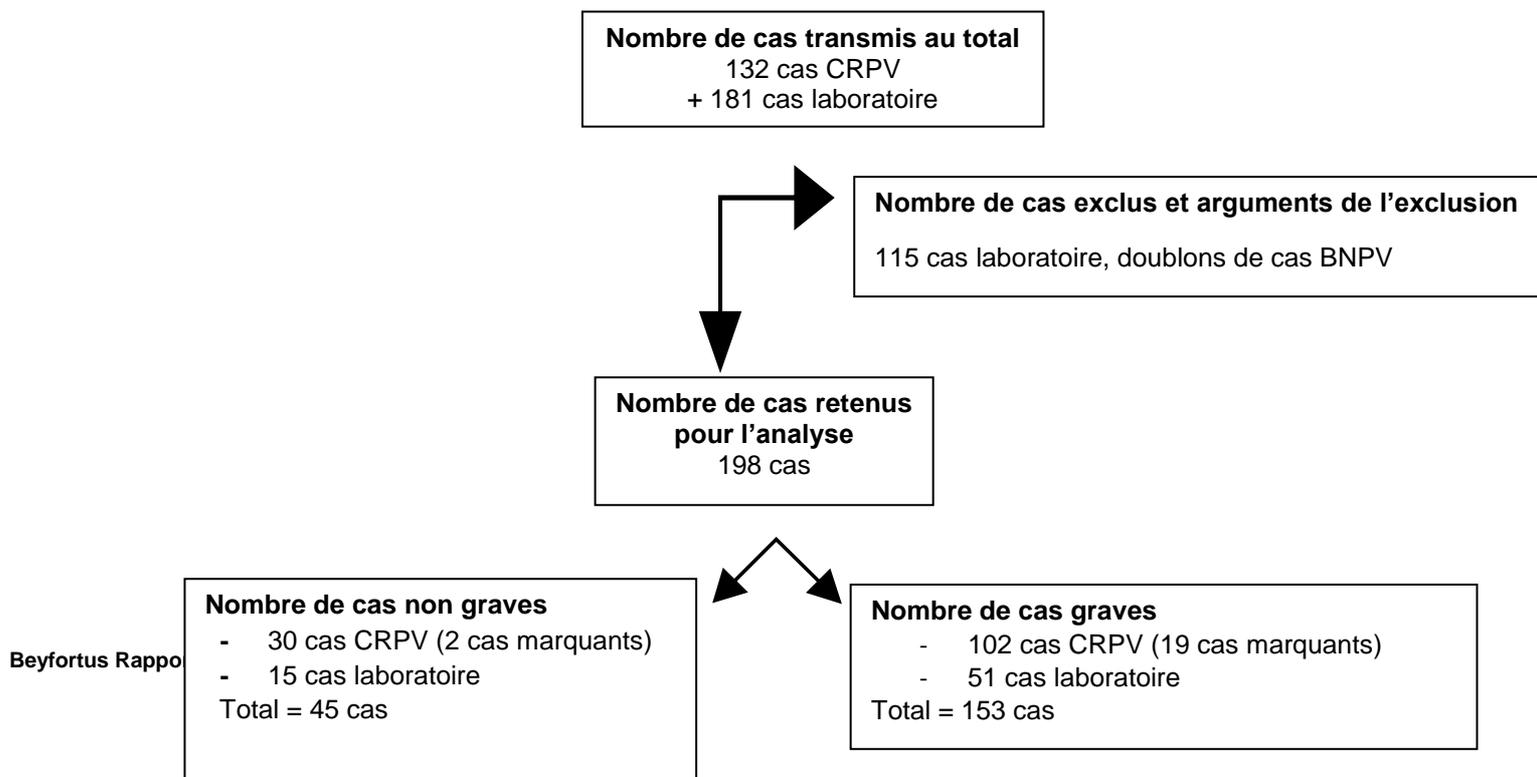


Tableau 2 : Nombre de cas marquants ou de cas rapportés chez un enfant prématuré

	Grave	non grave
■ Nombre de Cas	102	30
■ Nombre de Cas marquants	19	2
■ Nombre de Prématurité	8	4

Tableau 3 : Nombre de cas par critères de gravité

	à terme	prématurité
■ Nombre de Cas	120	12
■ Nombre de Cas Graves	94	8
■ Nombre de Décès	3	
■ Nombre de ProVi	12	5
■ Nombre de Hospi	73	2
■ Nombre de Autre	10	1
■ Nombre de Incap		
■ Nombre de AnoCg		

Tableau 4 : Nombre de cas rapportés dans le cadre d'une étude post-AMM (quand précisé)

Nous avons eu connaissance de 2 études sur l'efficacité en vie réelle du nirsévimab, pour lesquelles les observations de pharmacovigilance ont été recueillies par les CRPV :

L'étude OVNI (National Observatory of Children Hospitalized for Bronchiolitis (OVNI) <https://ctv.veeva.com/study/national-observatory-of-children-hospitalized-for-bronchiolitis>

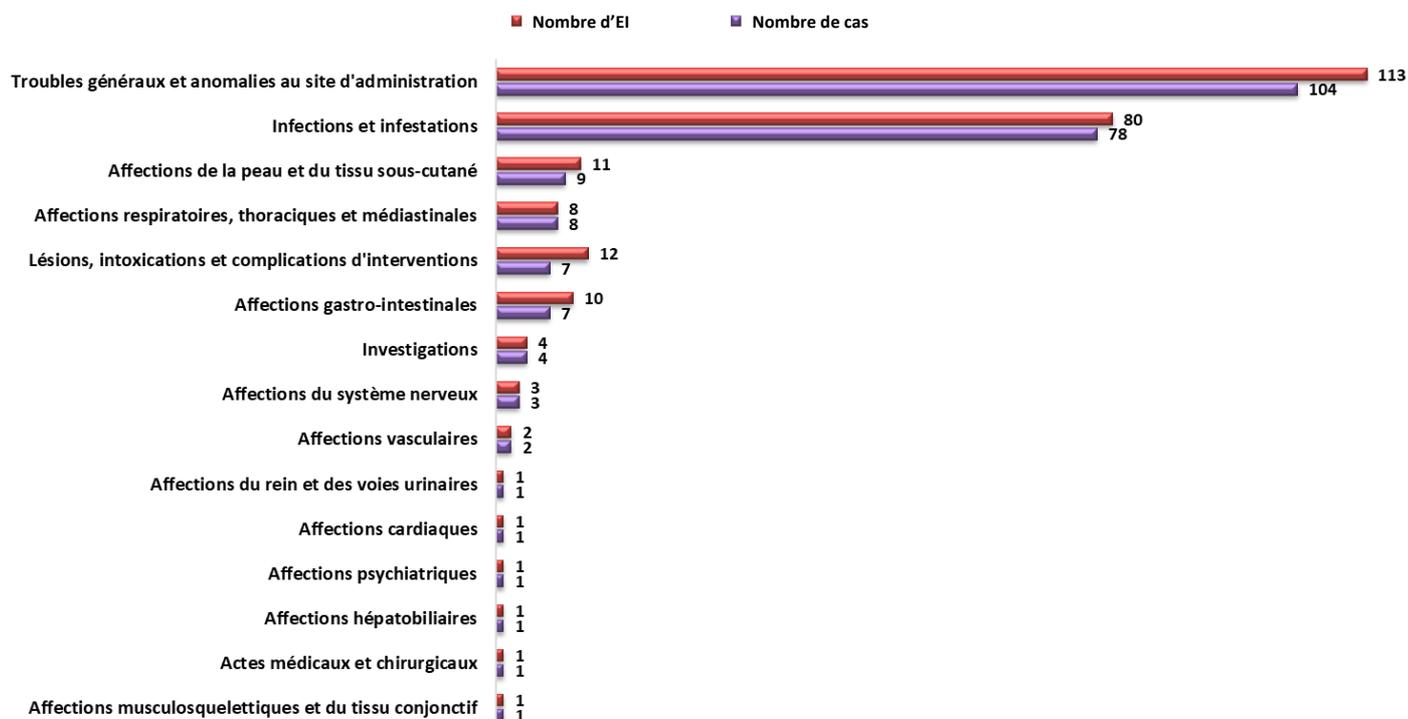
L'étude ENVIE (Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis) <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06030505>

	Grave	non grave
■ Nombre de Cas	102	30
■ Nombre de Etude OVNI	12	
■ Nombre de Etude ENVIE	6	

2) Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 10/09/2023 au 30/04/2024

Comme précisé dans la méthodologie de l'enquête, les cas de décès et de mise en jeu du pronostic vital provenant du laboratoire ont été transmis sans délai et, s'ils n'étaient pas déjà déclarés par un CRPV, ont fait l'objet d'une saisie par ces derniers.

Répartition des cas et des EI de la BNPV par classe-organe



NB : certains cas ont pu être comptabilisés dans plusieurs classe-organes

Tableau 5 : Données sur les âges des patients et les délais de survenue de l'EI

	Cas CRPV	Cas laboratoire
Age moyen à la date d'injection \pm écart type (jours)	37J \pm 68	N/A
Age médian à la date d'injection (jours)	3J	
Age moyen à la date de survenue de l'EI \pm écart type (jours)	58J \pm 59	
Age médian à la date de survenue de l'EI (jours)	30J	
Délai moyen de survenue de l'EI depuis la date d'injection (jours)	25,3J \pm 24,8	
Délai médian de survenue de l'EI depuis la date d'injection (jours)	21,5	
Nombre de cas avec information manquante (date de naissance, date de l'injection, date début EI) / nombre total de cas	11/132	Concernant l'âge : - 26/67 \rightarrow mention de "not specified" 41/67 \rightarrow mention "0"

Tableau 6 : Données sur les critères de gravité en fonction du terme à la naissance

	Nombre de cas graves	Nombre de cas « autres effets médicalement graves »	Nombre de décès	Nombre de mise en jeu du Pronostic Vital	Nombre d'hospitalisations	Nombre de séquelles	Anomalies congénitales
34 SA + 2 jours	1			1			
34 SA + 4 jours	1				1		
35 SA	1				1		
37 SA	2	1	1				
38 SA	5				5		
38 SA + 2 jours	1				1		
38 SA + 4 jours	1	1	1				

38 SA + 5 jours	1				1	
39 SA	3				3	
39 SA + 1 jour	1				1	
39 SA + 3 jours	2			1	1	
39 SA + 4 jours	1				1	
40 SA	3			1	2	
40 SA + 1 jour	1				1	
40 SA + 3 jours	2		1	1	1	
40 SA + 4 jours	1				1	
40 SA + 5 jours	1				1	
41 SA	2				2	
41 SA + 6 jours	1		1			
41 SA + 7 jours	1				1	
non précisé	70	8		13	51	
Total général	102	11	3	17	75	

a) Mort subite du nourrisson

3 cas graves, 2 cas marquants

Cas n°1 (cas grave) : Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50 mg et survenue d'une mort subite du nourrisson à J3 de l'injection. L'enfant est retrouvé sans vie 2h30 après le biberon du matin, avec vomissements et traces de sang dans la bouche et le nez. Facteurs favorisants retrouvés : couchage non conforme (tour de lit / couverture / cocon) Autopsie sans particularité. PCR multiplex négative. PCR nasale parvovirus B19 +. Profil des acylcarnitines sur prélèvement sanguin de type Guthrie : absence d'anomalie spécifique.

Cas n°2 (cas marquant) : Nouveau-né né à 37SA. Injection de Beyfortus® à J2 de vie et survenue d'une mort subite 10 jours après l'injection. Les éléments à prendre en compte sont un tabagisme des deux parents et une épiglotte en gouttière prononcée (d'après les résultats de l'autopsie) pouvant être un facteur de risque de mort subite du nouveau-né ainsi qu'une PCR positive à un entérovirus.

Cas n°3 (cas marquant) : Nourrisson né à terme mais ayant présenté des malaises cyanogènes avec hypotonie à la naissance ayant nécessité des soins de réanimation. Il n'a pas été retrouvé de malformation. L'enfant a reçu différentes vaccinations obligatoires à M2, M3, M4 de vie et une injection de Beyfortus® à environ M5 de vie avec Neisvac® et Bexsero®. Environ 2.5 mois plus tard (79 jours après l'injection), l'enfant présente des symptômes compatibles avec une bronchiolite avec encombrement et fièvre n'ayant pas nécessité de prise en charge hospitalière. Survenue d'une mort subite du nourrisson 3 jours plus tard. L'autopsie retrouve une infection à VRS et à Coronavirus OC43. Elle retrouve également une délétion interstitielle sur le bras long (14924.3) d'un chromosome 14 impliquant le gène NRXN3. Bien qu'elle n'ait pas été reliée à une pathologie humaine à ce jour, la littérature sur le sujet retrouve des troubles du neurodéveloppement décrites avec des délétions similaires. A noter, le cas a été enregistré avec les effets indésirables « inefficacité » avec une évolution inconnue et « mort subite du nourrisson ».

b) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Désaturations, détresse respiratoire, dyspnée : 6 cas graves (1 cas laboratoire) et 1 cas non grave, 3 cas marquants

Cas n°4 (cas grave, cas marquant) : détresse respiratoire. Nouveau-né, naissance à 39SA + 3j (déclenchement pour macrosomie). APGAR 10/10/10. Injection Beyfortus® 50 à J3. 2h après l'injection : polypnée, désaturation 87-88%, signes de lutte. Bilan biologique et radiologique pulmonaire normaux. Transfert en réanimation néonatale pour oxygénodépendance. Examen clinico-biologique normal. Pas de récurrence, évolution spontanément favorable

Cas n°5 (cas grave) : malaise, difficulté respiratoire. Nouveau-né né à terme, allaitement mixte, Beyfortus® 50mg (J3) et survenue (J15 de l'injection) d'un malaise avec difficulté respiratoire au sortir du bain. Nombreuses glaires. Bilan bio normal sérologies négatives. Hypothèse d'un possible reflux.

Cas n°6 (cas grave, cas marquant) : désaturation après l'injection de Beyfortus®. L'enfant né à terme, hospitalisé à J5 de naissance pour exploration après avoir présenté un malaise après une tétée, avec perte de connaissance, lèvres cyanosées, mousse au bord des lèvres, dyspnée, hypotonie pendant 30 min. Les

examens et explorations réalisés n'ont pas retrouvé de cause évidente. Mise sous antibiotiques après un pic de fièvre, rapidement arrêté sur prélèvements négatifs. L'enfant a reçu une injection de Beyfortus® à J9 de vie. A 1h30 de l'administration, il a présenté une désaturation à 88% en O2 ayant nécessité la mise sous O2. Evolution favorable sans nouvelle récurrence. L'enfant est sorti d'hospitalisation à J11 après un bilan de contrôle rassurant. Bilan étiologique cardiovasculaire par ailleurs normal.

Cas n°7 (cas grave, cas marquant) : malaise, pâleur, hypotonie. Nourrisson prématurité avec maladie des membranes hyalines, intubé 12h à la naissance. Beyfortus® 50mg et survenue 2 heures plus tard de malaise avec pâleur et hypotonie à 3 reprises sur 6 heures. Evolution favorable. Doute sur crise de RGO.

Cas n°8 (cas grave) : désaturation chez un nouveau-né prématurée 34SA+4j (placenta *praevia accrete*) sans complication post partum. Nirsevimab 50 à J15 de naissance. Dans la nuit suivante, plusieurs épisodes de désaturation avec hypoventilation et pauses respiratoires. Transfert en réanimation néonatale : pression positive continue, caféine. Examens biologiques et radiologiques du poumon normaux. Bilan étiologique négatif. Evolution favorable le lendemain

Cas n°9 (cas non grave) : cyanose périphérique. Nourrisson, vaccination Bexsero® et injection Beyfortus® (cuisses D et G) : 1min après les injections, cyanose diffuse des membres inférieurs, résolution spontanée progressive en 5 à 10min.

Cas n°10 (cas grave) : bronchiolite, diarrhée chez un nourrisson qui a présenté à J1 de l'injection une bronchiolite avec diarrhée et fièvre. Evolution favorable par la suite

c) Affections gastro-intestinales

Rectorragie : 1 cas grave

Cas n°11 : rectorragie 4 heures après l'injection de Beyfortus® d'un nouveau-né né à terme. L'enfant est hospitalisé pour bilan étiologique et surveillance. Allaitement maternel, complément par VVP. Une coproculture est positive à *Campylobacter jejuni*. Traitement par azithromycine pendant 3 jours. Evolution favorable sans récurrence des rectorragies, reprise de la courbe de poids, sortie d'hospitalisation.

Ulcérations buccales : 1 cas grave

Cas n°12 : angine, ulcération, fièvre. Nourrisson, nirsevimab 100mg. Dans un délai non précisé, angine bilatérale avec ulcération aphthoïdes bilatérales et fièvre 38.5. Pas de TROD réalisé. Evolution favorable.

Vomissement, diarrhée : 2 cas non graves

Cas n°13 : nouveau-né, prématuré, Beyfortus® 50 et diarrhée aqueuse (7-8 selles) le soir même, résolution le lendemain.

Cas n°14 : vomissements et selles liquides chez un nourrisson, 14 jours après l'injection de Beyfortus® 100mg. Evolution favorable.

d) Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Eruptions cutanées : 3 cas graves et 4 cas non graves, 1 cas marquant

Cas n°15 (cas grave, cas marquant) : 1 cas de « dermite exfoliative » avec pleurs et fièvre à J2 d'une injection de Beyfortus®. L'éruption est une érythrodermie avec lésions vésiculo-papuleuses prédominantes en péri-buccal, au niveau du coude et plis de l'aîne avec desquamation péri-buccale et au niveau du siège. Paumes et plantes non touchées. Muqueuses intactes. Pas de syndrome inflammatoire. L'enfant a été hospitalisé, mis sous antibiothérapie avec une évolution favorable. Les hypothèses sont une suspicion de syndrome toxique à staphylocoque ou une toxidermie à J2 de Beyfortus®.

Cas n°16 (cas grave) : éruption maculopapuleuse

Nouveau-né, éruption maculo-papuleuse à J10 de l'injection (respect paumes et plantes). Reste du bilan normal. Hospitalisé 24h, suites simples.

Cas N°17 (cas grave) : nouveau-né, Beyfortus® 50mg (J4 de vie) et 23 jours plus tard éruption de type érythème roséoliforme papuleux. Hospitalisation pour surveillance. Evolution favorable.

Cas n°18 (cas non grave) : nourrisson ayant eu Beyfortus® 100mg. Survenue à J2 d'une éruption + fatigue + baisse appétit + rougeur langue, paupière, yeux, œdème paupière droite, hypothermie. Evolution favorable.

Cas n°19 (cas non grave) : éruption maculo-papuleuse chez un nourrisson, injection 100mg lot 1998978. Le lendemain, éruption cutanée tronc, bras. Pas d'évolution connue.

Cas n°20 (cas non grave) : nourrisson, Beyfortus® 50mg (J17 de vie) et survenue 14 jours après l'injection d'une éruption cutanée. L'enfant est alors en réanimation pour plusieurs problèmes médicaux post partum avec plusieurs thérapies administrées (Vitamine K, acide ursodésoxycholique, vitamine D), contexte d'auto immunité avec diagnostic de lupus néonatal. L'éruption persiste encore 14 jours plus tard puis résolution.

Cas n°21 (cas non grave) : éruption cutanée (initialement codée en érythème polymorphe) chez un nouveau-né, injection 50mg. A J2, éruption polymorphe tronc + membres, durée 5 jours, évolution favorable.

Pétéchies : 1 cas non grave

Cas n°22 : pétéchies quelques heures après l'injection, sur la jambe où a été réalisée l'injection. Evolution favorable en 3 jours.

Anaphylaxie : 1 cas laboratoire grave

Cas n°23 : anaphylaxie, urticaire, œdème des lèvres, bronchite, reflux chez un nourrisson ayant un antécédent d'anémie hémolytique, après injection de Beyfortus® (délai de survenue non précisé). Diagnostic différentiel : allergies alimentaires ; l'enfant a été mis sous Aerius®, l'évolution est favorable puis récidive après arrêt de l'antihistaminique.

e) Affections du système nerveux

Accident vasculaire cérébral : 1 cas grave, cas marquant

Cas n°23 : Survenue d'un Accident Vasculaire Cérébral (AVC) sylvien droit identifié sur clonies à J3 de vie et J1 d'une injection de Beyfortus® chez un nouveau-né né à terme. Il n'y a pas de facteur de risque ni étiologie alternative, retrouvé mis à part un tabagisme maternel.

Hypotonie : 2 cas graves

Cas n°24 : hypotonie, régurgitations, distension abdominale. Nouveau-né hospitalisé à J3 pour perte de poids sur allaitement maternel compliqué. Beyfortus® 50mg à J8 de vie. Deux heures après l'injection, asthénie, hypotonie, régurgitation, distension abdominale. Transfert en réanimation, nutrition parentérale. Evolution favorable en 24h.

Cas n°25 : hypotonie, état général altéré chez un nouveau-né avec Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU), oligoamnios, ictère néonatal à 38SA+2j. Nirsévimab 50 à J6 de naissance et sortie d'hospitalisation. Le lendemain: hypotonie, réveil difficile, régurgitations importantes. Consultation en urgence mais évolution favorable spontanément.

f) Affections des reins et des voies urinaires

Arrêt de la diurèse : 1 cas grave, cas marquant

Cas n°26 : arrêt de la diurèse, Protéine C Réactive (CRP) augmentée pendant 24h à J1 de vie. Notion de contexte septique pendant l'accouchement, mise sous antibiotiques. L'évolution est spontanément favorable en 24h pour la diurèse, en 5 jours pour la CRP.

g) Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Réactions au site d'injection : 3 cas graves et 1 cas non grave, 2 cas marquants

Cas n°27 (cas grave) : érythème au site d'injection, éruption, tachycardie chez un nouveau-né avec omphalocèle opéré, Beyfortus® 50mg et survenue 30min plus tard d'un érythème maculeux au site d'injection + cou, un trouble digestif + tachycardie à 120 avec livedo augmenté. Mise sous paracétamol et évolution favorable.

Cas n°28 et 29 (cas graves, cas marquants) : 2 cas de douleur au site d'injection de Beyfortus®, avec cris et pleurs mais sans conséquence cutanée ni générale par la suite.

Cas n°30 : réaction liée à l'injection chez un nouveau-né après injection de Beyfortus® 50, avec plaques sur le membre injecté. Evolution favorable en quelques heures.

Syndrome grippal : 1 cas grave

Cas n°31 : syndrome grippal. Nourrisson, syndrome grippal 24 heures après l'injection, finalement otite diagnostiquée et mise sous amoxicilline avec résolution.

Fièvre et réactions syndromiques : 1 cas grave et 3 cas non graves

Cas n°32 (cas grave) : fièvre, cytolyse, CPK augmentées. Nouveau-né, injection de Beyfortus® 50mg. Survenue de fièvre, cytolyse (ASAT 93 UI/L (2.8N) ; ALAT 231 UI/L (4.2N)), CRP 8.1 mg/L, CPK 805 UI/L (4N) 24h plus tard pendant 3 jours. Notion d'*E coli* dans les urines. Evolution favorable

Cas n°33 (cas non grave) : fièvre, toux, reflux gastro-oesophagien, vomissement, asthénie, irritabilité 2 heures après l'injection et ayant persisté 5 jours

Cas n°34 (cas non grave) : fièvre : Enfant prématurée 36SA+2j. Beyfortus® 50 et Engerix® 10 à J8 de vie. Fièvre 24h plus tard d'évolution favorable

Cas n°35 (cas non grave) : nourrisson de 7 mois ayant une injection de Beyfortus® 100 ; survenue de fièvre à 39°C et selles molles le lendemain. Evolution favorable

h) Lésions, intoxications et complications d'interventions

Erreurs Médicamenteuses (EM) : 3 cas graves (2 cas laboratoire) et 8 cas non graves (3 cas laboratoire). Il s'agit dans une grande majorité des cas d'une dose de 100mg (administrée en 1 fois ou en 2 fois) chez des enfants de poids <5kg :

Cas n°36 (cas « grave »): erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection chez un nouveau-né de 4 jours de Beyfortus® 50mg 2 fois à 24h d'intervalle (erreur de traçabilité)

Cas n°37 (cas grave) : un nouveau-né a reçu une double dose de 50mg et a présenté 2 jours après l'administration une hématurie, sans récurrence par la suite.

Cas n°38 : erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection chez un nouveau-né de Beyfortus® 50mg à J2 et J3 de vie : l'enfant a reçu 2 doses à 24h d'intervalle.

Cas n°39 : erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection de 100mg au lieu de 50mg chez un nouveau-né.

Cas n°40 : erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection de Beyfortus® 50 une 2^{ème} fois à 1 mois d'intervalle (erreur de traçabilité), chez un nourrisson.

Cas n°41 : erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection de Beyfortus®100mg au lieu du 50mg chez un nouveau-né (poids de naissance <5kg).

Cas n°42 : erreur médicamenteuse sans effet indésirable avec injection de Beyfortus® 50 une 2^{ème} fois à 1 mois d'intervalle (changement d'établissement) chez un nourrisson prématuré.

Pour les autres cas d'EM, il s'agit de cas laboratoire

1 cas grave rapporte une administration par voie sous-cutanée de Beyfortus® avec survenue d'une bronchiolite à J1 de l'administration.

2 cas non graves rapportent une injection de Beyfortus® chez des enfants hors recommandations : dans un cas, l'enfant avait 8 mois (né avant le mois de février 2023) et dans l'autre cas, l'enfant avait >4 ans et présentait une infection à VRS (utilisation à visée thérapeutique ?), sans effet indésirable.

Enfin, un dernier cas laboratoire rapporte l'injection de Beyfortus® avec une aiguille de calibre trop gros pour l'âge et le poids de l'enfant, par rupture du stock de matériel disponible. L'administration se serait accompagnée de douleur au site d'injection.

A noter, parmi les cas laboratoires, 6 cas d'inefficacités avec bronchiolite et infection à VRS qui ont également été codés en erreur de voie d'administration : administration par voie cutanée. Nous avons considéré qu'il

s'agissait d'une erreur de codage de la voie d'administration et les avons comptabilisés dans les cas d'inefficacités.

j) Infections et infestations

Pyélonéphrite : 1 cas grave

Cas n°43 : pyélonéphrite, fièvre. Nourrisson avec méga-uretère, Beyfortus® 100mg et fièvre à J1 puis pyélonéphrite aiguë bilatérale avec pyurie à J4, évolution favorable sous antibiotiques

j) Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Inefficacités médicamenteuses graves : 122 cas dont 78 cas CRPV et 44 cas laboratoires, 9 cas marquants. Ne sont présentés que les cas des CRPV.

Cas n°44 (Pronostic vital, cas marquant) : inefficacité, SDRA
Nourrisson, prématurée 34SA+2j (PN=1580g), Beyfortus 50mg et survenue à J18 d'un SDRA avec oxygène requérante, hyperlactatémie, hypercapnie. Mise sous C-PAP. Test VRS+. Evolution favorable.

Cas n°45 (Pronostic vital, cas marquant) : inefficacité, SDRA
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J10 d'un SDRA (contage fratrie), mise sous O2 puis C-PAP, SNG, test nasal PCV positif au VRS. Evolution favorable avec sortie d'hosp en 5 jours.

Cas n°46 (Pronostic vital, cas marquant) : inefficacité, SDRA
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J172 d'un SDRA avec VRS + sur contage maternel. Hospitalisation, mise sous C-PAP, SNG et évolution favorable avec sortie d'hosp en 6 jours.

Cas n°47 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuses, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus 50mg et inefficacité à environ 1 mois de l'injection avec hospitalisation sur bronchiolite avec test VRS+. MAJ avec CRH fourni. Enfant né à terme, alimentation biberon. Bronchiolite VRS + avec toux et rhinite sur contage familial, diminution de prise alimentaire. Hospitalisation, SNG, O2 0.5 à 1l/min, évolution favorable et sortie d'hospitalisation.

Cas n°48 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuses, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg (à J4) et inefficacité à J10 de l'injection sur contage fratrie avec hospitalisation sur désaturation à 90% et test VRS+, évolution favorable après SNG, oxygène une nuit et sortie d'hospitalisation 4 jours plus tard.

Cas n°49 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né à terme, allaitement maternel, Beyfortus 50mg (J1 de vie) et survenue à J7 de l'injection de toux et encombrement bronchique. Aggravation respiratoire à J10, hospitalisation à J12 pour bronchiolite sévère à VRS+. Mise sous O2 Optiflow pendant 3 jours, relais lunettes. Evolution favorable.

Cas n°50 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né à terme, allaitement biberon, Beyfortus 50mg (J3 de vie) et survenue à presque M2 d'un encombrement respiratoire, puis hospitalisation pour bronchiolite à VRS+ non O2 requérante. Patient spastique, hospitalisation pendant 3 jours puis évolution favorable.

Cas n°51 (Hospitalisation) : inefficacité
Nourrisson né à terme, Beyfortus 100mg et survenue à M1 d'une rhinite puis d'une bronchiolite avec hospitalisation sur gêne respiratoire et difficultés d'alimentation. Test VRS+ encombrement respiratoire, puis hospitalisation pour bronchiolite à VRS+. Mise sous O2, hosp pendant 3 jours et évolution favorable.

Cas n°52 (Hospitalisation) : inefficacité
Nourrisson né à terme, Beyfortus 100mg et survenue à >M1 d'une rhinite puis gêne respiratoire avec hospitalisation. Mise sous O2 nasal avec débit 20L, FiO2 40% sur gêne respiratoire et difficultés d'alimentation. Stop alimentation, perfusion, corticoïdes puis salbutamol. Test VRS+. Evolution favorable en 9j.

Cas n°53 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né à terme, Beyfortus 50mg et survenue à 24j d'une bronchiolite à VRS+ avec hospitalisation pour surveillance. Mise alimentation, pas d'O2 nécessaire. Evolution favorable en 3j.

Cas n°54 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né à terme, Beyfortus 50mg et survenue à 5S d'une bronchiolite à VRS+ avec toux + fièvre. Hospitalisation pour surveillance. Evolution favorable en 3j.

Cas n°55 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né prématuré 35SA, Beyfortus 50mg et survenue à 1M d'une bronchiolite à VRS+ sur contage familial, avec encombrement nasal + gêne respiratoire+ baisse de l'alimentation. Hospitalisation pour surveillance, mise sous lunettes à O2 + SNG. Evolution favorable en 10j.

Cas n°56 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né né à terme, Beyfortus 50mg et survenue à J10 d'une bronchiolite à VRS+ avec gêne respiratoire et baisse de l'alimentation. Hospitalisation pour surveillance, mise sous O2 haut débit OptiFlow à 8L avec FiO2 à 30% puis relais par lunettes à oxygène. Sortie d'hosp 10 jours plus tard. Evolution favorable en 10j.

Cas n°57 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à M1 d'une bronchiolite à VRS+ avec gêne nasale et baisse de l'alimentation. Hospitalisation, mise sous O2 en lunettes puis OptiFlow haut débit. Surinfection, mise sous Augmentin®. Sortie d'hosp. Evolution favorable en 13j.

Cas n°58 (Hospitalisation) : inefficacité
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J4 d'une bronchiolite à VRS+ avec rhinite et toux avec difficultés d'alimentation. Hospitalisation pour surveillance pendant 48h d'hosp. Evolution favorable en 2j.

Cas n°59 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, Beyfortus (J1, dosage non précisé) et survenue à S5 de l'injection de gêne respi, baisse de l'alimentation. Test VRS+. Hospitalisation et évolution favorable en 5 jours.

Cas n°60 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS, bronchiolite à métapneumovirus
Etude OVNI. Nourrisson, Beyfortus (J et dosage NP) et survenue à 4S de l'injection de rhinite, gêne respi, baisse de l'alimentation. Test VRS et coronavirus OC43+. Hospitalisation, transfert en réa pédiatrique pour support ventilatoire cPAP avec FiO2 max à 30% puis relais par lunettes nasales. Transfert en pneumo pédiatrique puis évolution favorable en 5 jours. Réhospitalisation à M3 pour bronchiolite avec difficultés alimentaires ; PCR à métapneumovirus+. Réhydratation et évolution favorable.

Cas n°61 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, Beyfortus (J et dosage NP) et survenue à 4M de l'injection de rhinite, vomissement, fièvre, gêne respi. Hospitalisation, Test VRS+, lunettes O2 et nut entérale. Evolution favorable mais récidive 15j plus tard sans hospitalisation (asthme du nourrisson ?).

Cas n°62 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, Beyfortus (J6 de vie) et survenue à J8 de l'injection de rhinite, lutte respi et baisse de prise alimentaire. Insuffisance respiratoire décompensée avec Sat O2 à 77% et insuffisance circulatoire compensée. Acidose hypercapnique., atelectasie LSD à la radioT. Hospi en réa pédiatrique, Test VRS+, CPAP avec PEP 6cmH2O et F1O2 30% pendant 3 jours, puis relais en air ambiant et lunettes O2. Evolution favorable. Suspicion d'anomalie de cloison nasale ou des choanes à explorer.

Cas n°63 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, né à terme, allaitement mixte, Beyfortus (J2 de vie) et survenue à J8 de l'injection de rhinite, polypnée, fièvre. Remplissage vasculaire. PCR VRS+. Hospitalisation, transfert en réa pédiatrique. Lunettes O2, SNG puis évolution favorable.

Cas n°64 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, à terme, allaitement mixte, Beyfortus (date non précisée) et survenue à M2 de l'injection de rhinite et dyspnée sifflante (contage). Hospitalisation, test VRS+, mise sous O2 HD, réa pédiatrique pendant 3 jours car hypercapnie et épuisement respiratoire. Mise sous biPAP puis air ambiant, SNG puis évolution favorable.

Cas n°65 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à covid (et VRS ?)
Etude OVNI. Nouveau-né né à 38SA, trisomie 21 avec CAV + VDDI avec CIV unique large. CIV large : SpO2 de base 92-93%. Chirurgie prévue quand poids >6kg. Beyfortus (date non précisée) et survenue à M1 de l'injection de rhinite, toux, baisse de prise alimentaire, fièvre. Test covid +. Insuffisance respiratoire hypercapnique : hospitalisation et mise sous O2 HD puis réa pédiatrique. Evolution favorable.

Cas n°66 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, à terme, allaitement, Beyfortus (date non précisée) et survenue à M2.5 de l'injection de dyspnée sifflante et baisse de prise alimentaire (contage). Hospitalisation pour bronchiolite modérée. Multiplex + pour VRS et *Mycoplasma pneumoniae*. Mise sous SNG, pas d'oxygénorequérance. Evolution favorable.

Cas n°67 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, grossesse bi chorale, bi-amniotique, né à 38SA sur RCU d'allure vasculaire chez le patient et son jumeau, carence en vit B12, allaitement exclusif, Beyfortus (date non précisée) et survenue à S7 de l'injection de rhinite, fièvre, dyspnée (contage). Hospitalisation sur signes de lutte, bronchiolite légère. Multiplex + pour VRS. Pas d'oxygénorequérance. Evolution favorable.

Cas n°68 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, grossesse bi chorale, bi-amniotique, né à 38SA sur RCU d'allure vasculaire chez le patient et son jumeau, carence en vit B12, allaitement exclusif, Beyfortus (date non précisée) et survenue à S7 de l'injection de rhinite, fièvre, dyspnée (contage). Hospitalisation sur signes de lutte de son frère jumeau, bronchiolite légère. Multiplex + pour VRS. Pas d'oxygénorequérance. Evolution favorable.

Cas n°69 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, à terme, allaitement maternel, Beyfortus (date non précisée) et survenue à J4 de l'injection de rhinite puis à J6 d'une dyspnée sifflante et baisse de prise alimentaire (contage). Hospitalisation pour bronchiolite grave avec insuffisance respiratoire. Mise sous O2 lunettes et SNG, Multiplex + pour VRS. Evolution favorable.

Cas n°70 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Etude OVNI. Nourrisson, à terme, allaitement maternel, Beyfortus (date non précisée) et survenue depuis la naissance de toux et rhinite puis fièvre et baisse de prise alimentaire. Hospitalisation pour bronchiolite avec signes de lutte. Mise sous O2 0.5l/min, pas de SNG. Evolution favorable.

Cas n°71 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg. A 5S, inefficacité avec VRS+ sur contage avec hospitalisation sur baisse de prise alimentaire et troubles respiratoire. SNG pendant 24h. Evolution favorable

Cas n°72 (Pronostic vital) : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né, prématurité 34SA+6j, Beyfortus 50mg (J3 de vie) et survenue à J37 de l'injection d'une bronchiolite dans un contexte de contagement familial, avec encombrements, régurgitations. Hospi, test VRS+, Masque à haute concentration. Forme apnéisante avec malaise grave du nourrisson. Passage en réa, intubation oro-trachéale, ventilation mécanique, relais FiO2 max 45%, puis C-PAP puis OHD. Administration également de caféine. Remplissage vasculaire à l'admission. ATB, SNG. Evolution favorable avec sortie d'hospi en 5 jours

Cas n°73 (Pronostic vital) : bronchiolite
Nouveau-né, prématurité 34SA+4j (grossesse gémellaire) avec séjour en réa, Beyfortus 50mg (J1 à J15 de vie) et survenue à J10 de la sortie de réa (1 mois de vie) d'une bronchiolite (mais triplex -) avec difficulté respi et baisse de prise alimentaire. Hospitalisation, Optiflow, SNG, caféine mais apparition de cyanose. Transfert en réa, mise sous VNI puis VS-PEP +7 avec FiO230% puis relais HD puis lunettes simples. Mise sous Augmentin, remplissage Bionolyte®. Evolution favorable en 13 jours

Cas n°74 (Pronostic vital) : bronchiolite
Nouveau-né, prématurité 34SA+4j (grossesse gémellaire) avec séjour en réa, Beyfortus 50mg (J1 à J15 de vie) et survenue à J10 de la sortie de réa (1 mois de vie) d'une bronchiolite (mais triplex -) avec baisse de prise alimentaire, pauses respi, cyanose, désaturation 69%. Mise sous LNO20.5l/min. transfert en réa, mise sous Optiflow, relais FiO2 max35%, SNG. Evolution favorable

Cas n°75 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Injection faite à 5 semaines de vie. Neuf jours plus tard, hospitalisation pour bronchiolite sévère depuis 48h. Mise sous Optiflow, SNG, amoxicilline. En cours de rétablissement. MAJ ajout du poids de naissance, du poids de sortie d'hospi, de la date d'injection de Beyfortus®

Cas n°76 (Hospitalisation) : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et inefficacité à 1.5mois avec hospi, SNG, optiflow. En cours de rétablissement

Cas n°77 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et inefficacité à J26 avec hospitalisation, SNG et oxygénothérapie, puis évolution favorable en 3 jours

Cas n°78 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et inefficacité avec test VRS+ à J13 avec hospitalisation, SNG et oxygénothérapie, évolution inconnue

Cas n°79 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus (dose non précisée) et inefficacité avec test VRS+ à J26 avec hospitalisation, SNG et O2, évolution favorable en 3j

Cas n°80 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né (4.6kg), Beyfortus (dose non précisée) et inefficacité avec test VRS+ à J31 avec hospitalisation, SNG et O2+optiflow, ATB, évolution favorable en 6j

Cas n°81 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus (dose non précisée) et inefficacité avec test VRS+ à J31 avec hospitalisation, SNG et O2+, évolution inconnue

Cas n°82 (Hospitalisation) : Inefficacités médicamenteuse, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus (dose non précisée) à J3 et inefficacité avec test VRS+ à J23 avec hospitalisation, SNG, pas d'O2 évolution favorable en 4j

Cas n°83 (Hospitalisation) inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, cas peu documenté (pas de date d'administration de Beyfortus), bronchiolite à VRS+, mise sous O2 en lunettes pendant 3 jours, évolution favorable

Cas n°84 (Hospitalisation) inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus à J3. Sous Bactrim pour une pyélonéphrite. Bronchiolite à VRS+ avec premiers signes (dyspnée, toux, diminution de l'alimentation, signes de lutte). Hospitalisation pour SNG et surveillance. Evolution favorable

Cas n°85 (Hospitalisation) : Cas marquant inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus et inefficacité à 2mois avec bronchiolite et test VRS +. Hospi pour surveillance simple pendant 2 jours et résolution.

Cas n°86 : Cas marquant inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J26 d'une bronchiolite avec hospitalisation sur dégradation respiratoire, saturation 80%, inconfort, pleurs, signes de lutte. Mise sous O2, alimentation nasale test nasal + au VRS. Evolution favorable.

Cas n°87 : Cas marquant inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J32 d'une bronchiolite avec toux, gêne respiratoire, puis majoration avec hospitalisation, mise sous O2, SNG, test PCV positif au VRS. Evolution favorable

Cas n°88 : Cas marquant inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J12 d'une bronchiolite (VRS +) avec hospitalisation sur troubles respiratoires et de la prise alimentaire. Pas de ventilation ni d'O2, juste nutrition entérale et évolution favorable

Cas n°89 Cas marquant : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg et survenue à J26 d'une bronchiolite (VRS +) avec mise sous O2 et SNG puis évolution favorable

Cas n°90 : cas supplémentaire d'inefficacité chez un nouveau-né, de survenue 21j après l'injection et ayant nécessité une hospitalisation avec nutrition entérale mais pas d'O2

Cas n°91 Cas marquant : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg, survenue 21j après l'injection sur probable contage fratrie d'une bronchiolite avec test VRS et Covid +, ayant nécessité une hospitalisation avec nutrition entérale mais pas d'O2. Evolution favorable avec sortie d'hopi en 5 jours

Cas n°92 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg. A 28j, inefficacité avec VRS+ sur contage avec hospitalisation sur troubles respiratoire. O2 et SNG. Evolution favorable et sortie d'hopi en 6 jours

Cas n°93 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus 50mg. A 42j, inefficacité avec VRS+ avec hospitalisation sur troubles respiratoire. Pas d'O2 ni SNG. Evolution favorable

Cas n°94 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus 50mg. A 39j, inefficacité avec VRS+ avec hospitalisation sur troubles respiratoire. Evolution favorable

Cas n°95 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson né à terme, synovite de la hanche, allaitement exclusif, Beyfortus 50mg et survenue à 1.5M d'une bronchiolite à VRS+ sur contage familial avec rhinite, toux, fièvre, baisse de prise alimentaire. Hospitalisation pour surveillance, mise sous O2 0.5L, surveillance avec scope, proclive dorsal. Pas de nutrition entérale. Sortie d'hopi 7 jours plus tard pour HAD car O2 toujours nécessaire. Evolution favorable.

Cas n°96 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson né à terme, alimentation artificielle, injection de Beyfortus 50mg et survenue d'une bronchiolite (J112 de l'injection) avec toux, encombrement, baisse de prise alimentaire. Survenue d'un malaise avec cyanose pendant 5 à 10min. Signes de lutte. Triplex + pour VRS et adénovirus. Mise sous O2 HD avec FiO2 21%, SNG. Evolution favorable et sortie d'hopi en 3 jours.

Cas n°97 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson né à terme avec convulsion (sous Keppra®), détresse respiratoire néonatale avec réanimation (aspiration, ventilation), varicelle. Allaitement exclusif. Beyfortus 50mg (date non connue) et survenue d'une bronchiolite à VRS+ sur contage familial avec rhinite, toux, gêne respi, baisse de prise alimentaire. Hospitalisation, mise sous O2 haut débit FIO2 30% devant une apnée respi de 5 secondes et une saturation entre 92 et 96%. Evolution favorable mais par la suite, courant décembre, 2 autres épisodes de bronchiolites avec antigènes négatifs. Evolution favorable

Cas n°98 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né. Beyfortus 50mg et survenue à bronchiolite à VRS+ à J18 sur contage familial avec rhinite, toux, puis gêne respi, baisse de prise alimentaire. Hospitalisation, mise sous O2 haut débit max 14l/min/FiO2 max 26% pendant 4 jours, décubitus ventral puis latéral, SNG. Evolution favorable et sortie d'hopi en 7 jours.

Cas n°99 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson. Beyfortus 50mg (date non connue, début octobre probablement) et survenue d'une bronchiolite à VRS+ sur contage familial avec rhinite, toux, fièvre, baisse de prise alimentaire. Diagnostic de bronchiolite légère ne nécessitant pas d'hospitalisation mais une surveillance. Evolution favorable

Cas n°100 : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né. Beyfortus 50mg et survenue d'une bronchiolite à VRS+ à J36 sur contage familial avec rhinite, baisse de prise alimentaire, gêne respi, vomissements. Diagnostic de bronchiolite à VRS +, avec détresse respi + signes de lutte. Hospitalisation, mise sous optiflow 10l/min mais dégradation clinique, ATB amoxicilline (IV puis entérale), CPAP +7 sous FiO2 21% (pendant 4 jours) et réa néonatale pour bronchiolite sévère. Diminution progressive des apports en O2 (lunettes). SNG, muguet buccal (mis sous Mycostatine®). Radiothorax LUS à 0. Evolution favorable avec sortie d'hopi en 1 semaine.

Cas n°101 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg. A 14j, inefficacité avec VRS+ et détresse respiratoire. Hospitalisation, O2. Evolution inconnue

Cas n°102 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg (J4). A 5j, test VRS+ et détresse respiratoire. Hospitalisation, O2. Evolution favorable *Délai de survenue non compatible*

Cas n°103 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® 50mg (J3). A 6j, test VRS+ sur contage familial avec signes respiratoires et perte de poids. Hospitalisation, O2 et nutrition entérale. Evolution favorable *Délai de survenue non compatible*

Cas n°104 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg (J3). A 33j, test VRS+ avec signes respiratoires. Hospitalisation, O2 et SNG. Evolution favorable

Cas n°105 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg (J4). A 17j, test VRS+ (notion de contage familial) avec détresse respiratoire et baisse d'alimentation. Hospitalisation, Optiflow et SNG. Evolution favorable

Cas n°106 Pronostic vital : inefficacité, SDRA
Nourrisson, prématurité (31SA+3j) avec dysplasie bronchopulmonaire, Beyfortus® 50mg (M3). A 2.5M, test VRS+ (notion de contage familial) avec SDRA. Hospitalisation, intubation et SNG. Non rétabli

Cas n°107 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg (J3). A J10, test VRS+ avec signes respiratoires. Hospitalisation, PEP, O2, SNG. Evolution favorable

Cas n°108 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50mg (J4 de vie) et survenue à J0 de l'injection d'une rhinite puis une toux 4 jours plus tard, puis gêne respi, cyanose. Mise sous lunettes O2, puis Optiflow 2l/kg, Bionolyte®, PEP+7 et FIO2 37%, puis relais lunettes à O2. Evolution favorable *Cas probablement non pertinent car premiers signes au moment de la première injection.*

Cas n°109 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, allaitement mixte, Beyfortus® 50mg (J2 de vie) et survenue à J17 de l'injection de gêne respi, baisse de l'alimentation. Test VRS+, désaturation à 87%. Hospitalisation, O2 0.3 puis 0.5l/min. Evolution favorable en 6 jours.

Cas n°110 Pronostic vital : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nourrisson né à terme, alimentation artificielle. Beyfortus® 50mg (J3 de vie). A J10 de l'injection, rhinopharyngite, encombrement. Signes de lutte respi, baisse de l'alimentation, polypnéique, saturation 92%. Triplex – pour VRS. Signes de lutte avec désaturation à 81%. Mise sous lunettes O2, SNG. Evolution favorable et sortie d'hopi en 9 jours.

Cas n°111 Hospitalisation: inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, détresse respi à la naissance avec ventilation spontanée à H19. Beyfortus® 50mg (J3 de vie). A J57 de l'injection, rhinite, toux sur contage familial puis gêne respi, baisse de l'alimentation. Hospi, bronchiolite à VRS modérée. Mise sous O2 nasal bulles à bulles, kiné respi, SNG pendant 3 jours ; Evolution favorable.

Cas n°112 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50mg à J3 de vie et survenue à J57 de l'injection d'une bronchiolite avec rhinite, gêne respi, signes de lutte, baisse de l'alimentation. Test VRS+, hospi en soins intensifs puis en réa sur 2 épisodes de désaturation à 78%. Mise sous O2 0.5l/min puis PEP 5mmHg pendant 3 jours. Amélioration puis HAD car oxygénorequérant pendant 5 jours. Réhospitalisation devant gêne respi, VRS toujours +. SNG, oxygène. Evolution favorable

Cas n°113 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50mg et survenue à J17 de l'injection d'une bronchiolite sur contage familial avec rhinite, étouffements, toux, difficulté alimentaire, fièvre. Aggravation avec gêne respi, signes de lutte, marbrures. Test VRS+, hospi pour surveillance et SNG (pas de nécessité d'O2) et sortie d'hopi en 2 jours. L'enfant est réhospitalisé 2 mois plus tard pour un nouvel épisode de bronchiolite (Pas d'info si VRS+). Evolution favorable

Cas n°114 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nourrisson avec syndrome de Williams et Beuren, dysplasie rénale, malformations congénitale (nez, genou). Beyfortus® 100mg à M5 de vie et survenue à J1 de l'injection d'une bronchiolite avec rhinite, gêne respiratoire (premiers symptômes 24h avant l'injection avec aggravation le lendemain de l'injection). Panel + an VRS et au rhinovirus. Hospitalisation sur signes de lutte et nécessité de O2 2l/min. Radiothorax : opacités périhilaires. Transfert en réa, CPAP pendant 4 jours puis relais lunettes à O2, pas d'ATB. Retour en pédiatrie générale puis évolution favorable. *Cas probablement non pertinent car contage avant la première injection*

Cas n°115 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50mg et survenue à J57 de l'injection d'une bronchiolite avec rhinite, toux, fièvre. Aggravation avec gêne respi, signes de lutte, baisse de l'alimentation. Test VRS et Cov2+, hospi, mise sous ATB pour infection urinaire à E coli. Evolution favorable

Cas n°116 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nouveau-né né à terme, Beyfortus® 50mg et survenue à J31 de l'injection d'une bronchiolite avec toux, baisse de l'alimentation puis gêne respi, Test VRS +, hospi, mise sous SNG et O2. Evolution favorable

Cas n°117 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite à VRS
Nourrisson né à terme, Beyfortus® 50mg et survenue à J34 de l'injection d'une bronchiolite sur contage familial avec difficulté respiratoire, Test VRS +, hospi, mise sous SNG et O2 1l. Evolution favorable. Second épisode de bronchiolite 1 mois plus tard avec surveillance simple.

Cas n°118 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus (dose ?). A 2M, inefficacité avec VRS+. MAJ lot 1998978. A J37 de l'injection, inefficacité / VRS+. Evolution favorable en 3j

Cas n°119 Hospitalisation : inefficacité, bronchiolite

Cas n°120 Hospitalisation : Inefficacité médicamenteuse, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® 50mg et inefficacité à J37 avec hospitalisation, évolution favorable

Cas n°121 Hospitalisation : Inefficacité médicamenteuse, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® 100mg et inefficacité à J27 avec hospitalisation, évolution favorable

Cas n°122 Pronostic vital : inefficacité, échec de traitement
Nouveau-né, né à terme, Beyfortus® 50mg (J2 de vie) et survenue à 41j de l'injection d'une bronchiolite à VRS+ sévère, signes de lutte, acidose hypercapnique (pH7.17). Hospitalisation en réanimation, CPAP. Sortie d'hopi 11 jours plus tard. Evolution favorable.

Inefficacités médicamenteuses non graves : 25 cas dont 13 cas CRPV et 12 cas laboratoire, 2 cas marquants

Cas n°123 : inefficacité, rhinopharyngite
Nourrisson, Beyfortus® 100mg, survenue 21j après l'injection d'une rhinopharyngite avec test VRS +. Evolution favorable en 5 jours

Cas n°124: inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® 100, survenue J41 après l'injection d'une bronchiolite avec test VRS +. Evolution favorable

Cas n°125 : bronchiolite, inefficacité
Nourrisson, antécédent de prématurité moyenne (32 à 37SA), Traitement PEP pendant 10M, Beyfortus® 50mg à J10 de vie. Survenue à J82 de l'injection d'une toux sans fièvre. Test antigénique + (VRS), test Covid et grippe négatif. Pas de critère de gravité. Evolution favorable.

Cas n°126 : Rhinopharyngite, inefficacité
Nourrisson, Beyfortus® 50mg à la maternité. Survenue à J66 de l'injection d'une toux avec stridor sur rhinopharyngite. Pas de fièvre. Test antigénique + VRS. Pas de critère de gravité. Evolution favorable.

Cas n°127 : inefficacité, rhinopharyngite
Nourrisson, Beyfortus®, survenue 2M après l'injection d'une toux avec test VRS + (contage familial). Evolution favorable

Cas n°128 : Température élevée, inefficacité
Nourrisson, Beyfortus® 100mg. Survenue à J48 de l'injection d'une température élevée. Triplex positif au VRS et au covid19. Pas de critère de gravité. Evolution favorable.

Cas n°129 : inefficacité, rhinite Cas marquant
Nourrisson, Beyfortus® 100, survenue 6S après l'injection d'une rhinite avec test VRS +. Evolution favorable

Cas n°130 : inefficacité, bronchiolite Cas marquant
Nourrisson, Beyfortus® 100, survenue 19j après l'injection d'une bronchiolite avec test VRS et Covid+. Evolution favorable

Cas n°131 : inefficacité, toux
Nouveau-né, Beyfortus® 100, survenue 7j après l'injection d'une toux + encombrement avec test VRS. Evolution favorable *Délai de survenue non compatible*

Cas n°132 : inefficacité, rhinopharyngite. Evolution favorable
Nourrisson, Beyfortus® 100mg, survenue 5 semaines après l'injection d'une bronchiolite avec test VRS +. Evolution favorable

Cas n°133 : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® 100mg, survenue 35j après l'injection d'une bronchiolite avec test VRS +. Non rétabli à ce jour. Evolution favorable

Cas n°134 : inefficacité, bronchiolite
Nourrisson, Beyfortus® (dose non précisée). A J8, test VRS+, bronchiolite simple. Evolution favorable. *Délai de survenue à la limite de la compatibilité*

Cas n°135 : inefficacité, bronchiolite
Nouveau-né, Beyfortus® 50mg à J3 de vie et survenue à M1 d'une bronchiolite (VRS +) sans hospi mais Cs chez pédiatre puis évolution favorable. MAJ : traitement de la bronchiolite par Celestène®. L'enfant va présenter un nouvel épisode de bronchiolite à VRS avec évolution favorable

k) Cas marquants

Au total, 21 cas marquants ont été adressés à l'ANSM depuis la mise en place de cette enquête de pharmacovigilance. Les cas sont discutés dans chaque paragraphe spécifique aux effets indésirables, dans l'analyse détaillée (Chapitre 2 plus haut). Il s'agit de

- 2 cas de mort subite du nourrisson.

Le premier cas est survenu chez un nouveau-né né à 37SA, poids de naissance 2.6kg. Injection de Beyfortus® à J2 de vie et mort subite 10 jours après l'injection. Les éléments à prendre en compte sont un tabagisme des deux parents, et une épiglote en gouttière prononcée (d'après les résultats de l'autopsie) pouvant être un facteur de risque de mort subite du nouveau-né et une PCR positive à un entérovirus.

Le second cas concerne un nourrisson, né à terme mais ayant présenté des malaises cyanogènes avec hypotonie à la naissance ayant nécessité des soins de réanimation. Il n'a pas été retrouvé de malformation. L'enfant a reçu différentes vaccinations obligatoires à M2, M3, M4 de vie et d'une injection de Beyfortus® à environ M5 de vie avec Neisvac® et Bexsero®. Environ 2.5 mois plus tard (79 jours après l'injection), l'enfant présente des symptômes compatibles avec une bronchiolite avec encombrement et fièvre n'ayant pas nécessité de prise en charge hospitalière. Survenue d'une mort subite du nourrisson 3 jours plus tard. L'autopsie retrouve une infection à VRS et à Coronavirus OC43. Elle retrouve également une délétion interstitielle sur le bras long (14924.3) d'un chromosome 14 impliquant le gène NRXN3. Bien qu'elle n'ait pas été reliée à une pathologie humaine à ce jour, la littérature sur le sujet retrouve des troubles du neurodéveloppement décrites avec des délétions similaires. A noter, le cas a été enregistré avec les effets indésirables « inefficacité » avec une évolution inconnue et « mort subite du nourrisson ».

- 1 cas d'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) sylvien droit identifié sur clones à J3 de vie et J1 d'une injection de Beyfortus® chez un enfant né à terme. Il n'y a pas de facteur de risque ni étiologie alternative, retrouvé mis à part un tabagisme maternel.
- 2 cas de dyspnée aiguë avec détresse respiratoire transitoire avec désaturation survenue 1h30 et 2h après l'injection de Beyfortus® chez des enfants nés à terme (l'un avait une macrosomie à la naissance, l'autre était hospitalisé pour bilan de malaise, cyanose, dyspnée, fièvre. Résolution spontanée pour l'un, après mise sous O2 pour l'autre.
- 1 cas de malaise avec pâleur à 3 reprises en 6 heures, 2 heures après injection de Beyfortus® chez un nouveau-né, prématuré (maladie des membranes hyalines, ayant nécessité une intubation à la naissance), présentant un reflux gastro-oesophagien. L'évolution a été rapidement favorable de façon spontanée.
- 1 cas de « dermite exfoliative » avec pleurs et fièvre à J2 d'une injection de Beyfortus®. L'éruption est une érythrodermie avec lésions vésiculo-papuleuses prédominantes en péri-buccal, au niveau du coude et plis de l'aîne avec desquamation péri-buccale et au niveau du siège. Paumes et plantes non touchées. Muqueuses intactes. Pas de syndrome inflammatoire. L'enfant a été hospitalisé, mis sous antibiothérapie avec une évolution favorable. Les hypothèses sont une suspicion de syndrome toxinique à staphylocoque ou une toxidermie à J2 de Beyfortus®.
- 2 cas de douleur au site d'injection de Beyfortus®, avec cris et pleurs mais sans conséquence cutanée ni générale par la suite. Le caractère marquant tient au fait que les enfants avaient reçu une dose de 100mg pour un poids proche de 5kg, soulevant la question d'un effet potentiellement dose dépendant sur la tolérance locale.
- 1 cas de Protéine C Réactive (CRP) augmentée et d'arrêt de la diurèse pendant 24h à J1 de vie. Notion de contexte septique pendant l'accouchement, mise sous antibiotiques. L'évolution est spontanément favorable en 24h pour la diurèse, en 5 jours pour la CRP. Il s'agit d'un cas isolé dans un contexte potentiellement septique.
- 11 cas d'infection à VRS, bronchiolite à VRS, inefficacités, dont 9 cas graves.

3) Analyse détaillée

a) Exposition

La mise à disposition de Beyfortus® s'est faite en France à partir du 11 septembre 2023, sous forme d'un stock d'état pour la première saison épidémique : les pharmacies à usage intérieur et les pharmacies d'officine ont pu commander le traitement mis à disposition par l'état via Santé Publique France, sans facturation aux patients. L'acceptation du traitement a été plus importante que projetée : estimée initialement à 30%, elle s'est élevée à 60 à 80%, entraînant pendant la saison épidémique de 2023-2024 une tension d'approvisionnement puis une rupture de stocks. Une priorisation a été recommandée pour les enfants les plus à risques de formes graves et réanimatoires de bronchiolite et en privilégiant donc l'approvisionnement des maternités plutôt que les officines de ville.

Cette priorisation a eu pour conséquence une forte majorité d'enfants dont l'âge est <3 mois ayant reçu l'injection de nirsévimab. A noter, le stock d'état est épuisé depuis le 29/03/2024.

b) Analyse et commentaires sur les cas rapportés :

Mort subite du nourrisson

Un total de 3 cas est rapporté dont 2 cas marquants. Pour le premier cas marquant, l'enquête étiologique trouve une infection à parvovirus B19. Il reste bien évidemment un doute sur un éventuel lien avec Beyfortus® même si des facteurs de risques de mort subite ont été identifiés. La chronologie est peu compatible avec une inefficacité du Beyfortus®.

Pour le second cas marquant, le délai de survenue est atypique pour une mort subite du nourrisson : les ¾ des morts subites survenant avant l'âge de 6 mois et la survenue du décès étant dans ce cas à 7 mois et 10 jours, mais reste compatible. Un effet direct de Beyfortus® est très peu probable car l'effet survient 79 jours après injection. La possibilité d'une inefficacité ne peut être exclue.

Pour le dernier cas, la chronologie est peu compatible avec l'imputabilité de Beyfortus® (10 jours), comme le souligne le CRPV déclarant, mais cette imputabilité ne peut bien évidemment pas être exclue même si des facteurs de risques de mort subite ont été identifiés.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Un total de 7 cas dont 6 graves (incluant 3 cas marquants) de désaturation, dyspnée, détresse respiratoire est rapporté. Dans 4/6 cas graves, le délai de survenue est très évocateur, 1 cas est survenu dans les 24h après

l'injection et un dernier cas 15 jours plus tard. Dans 3 cas, le nourrisson a nécessité des soins de réanimation / mise sous oxygène. Pour 3 cas, il est précisé une condition pouvant potentiellement majorer les conditions de survenue : prématurité dans 2 cas, épisodes de malaise et de cyanose préexistant. Dans 2 cas, la présence d'un RGO pourrait être un facteur confondant mais n'expliquant pas le délai de survenue. L'évolution est favorable dans tous les cas. Il existe par ailleurs un risque identifié de désaturation, pause respiratoire, bradycardie chez l'enfant prématuré après vaccination. Une analogie lors d'une immunisation par nirsévimab peut être envisagée.

Affections gastro-intestinales

Deux cas non graves de troubles digestifs de type diarrhées, vomissements qui peuvent être attribués à une forme d'immunogénicité après injection dans un cas (survenue le soir même) et dont le délai est peu évocateur d'un lien avec Beyfortus® dans l'autre cas (14 jours après injection).

Un cas grave de rectorragie est rapporté. Il s'agit d'un cas unique dans cette enquête. La chronologie est compatible, bien que le délai de survenue soit très court, la sémiologie est peu évocatrice avec un facteur confondant (l'enfant a une coproculture positive à *C jejuni* compatible avec la survenue de rectorragies et une évolution favorable après traitement antibiotique), la bibliographie ne retrouve pas de cas similaire. Le lien avec Beyfortus® est très peu probable.

Un cas grave d'ulcérations buccales avec fièvre et angine. Le cas est très peu documenté et laisse suggérer une angine infectieuse.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Au total, 7 cas d'éruptions cutanées sont rapportés dont 3 graves (1 cas marquant). Il s'agit d'un cas de « dermatite exfoliative » avec un délai de survenue compatible avec l'injection de Beyfortus® (2 jours) mais avec une hypothèse alternative de syndrome toxinique (pas d'autre cas similaire à ce jour en terme de présentation clinique dans le suivi national), une éruption maculo-papuleuse le lendemain de l'injection, 2 éruptions sans précision 2 jours après l'injection dont un avec des signes systémiques mais sans gravité (fatigue, baisse d'appétit, rougeurs) et 3 cas dont le délai de survenue est peu évocateur d'un lien avec Beyfortus® : un érythème roséoliforme (J23 de l'injection), une éruption maculo-papuleuse (J10 de l'injection) et une éruption cutanée dans un contexte de lupus néonatal (J14 de l'injection). Le risque de réaction cutanée est attendu sous Beyfortus®. Les cas rapportés dans cette enquête ne soulèvent pas de signal de pharmacovigilance.

Un cas non grave de pétéchies localisées au membre injecté est également rapporté. Nous n'avons pas d'information si l'enfant avait un trouble de la coagulation. Il s'agit d'un cas isolé dans ce suivi, à surveiller.

Un cas grave d'anaphylaxie, peu documenté, survenu dans un délai non connu et dans un contexte de possibles allergies alimentaires. Le cas est peu exploitable et reste à ce jour un cas isolé, à surveiller néanmoins.

Affections du système nerveux

Un cas grave d'AVC est rapporté ainsi que 2 cas graves d'hypotonies. Pour le cas d'AVC, il s'agit du seul cas rapporté au cours de ce suivi de pharmacovigilance. Le risque d'AVC périnatal est connu dans la population générale pédiatrique ; il est estimé qu'un millier d'enfants ont un AVC en France chaque année et plus précisément que l'incidence d'un infarctus périnatal est estimée à 1/2800 à 1/4000 naissances (Ministère de la Santé, Chabrier S et al).

Pour les cas d'hypotonies, le délai de survenue est évocateur d'un lien avec l'injection de Beyfortus®. La survenue d'une hypotonie, d'une baisse de la prise alimentaire, d'un syndrome grippal, de troubles digestifs sans critère de gravité pourrait entrer dans une forme d'immunogénicité.

Affections des reins et des voies urinaires

Un cas grave (cas marquant), isolé, d'arrêt de la diurèse avec élévation de la CRP, survenant dans un contexte potentiellement septique. Il ne justifie pas de signal.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Quatre réactions au site d'administration ont été rapportées, dont 3 graves (cluster de 2 cas marquants), ainsi que 5 cas de syndrome grippal, fièvre, réactions systémiques dont 2 cas graves.

Pour les réactions au site d'injection, il s'agit d'érythèmes, éruption, douleur au site d'injection et d'évolution favorable. Ce risque a été identifié dans les études cliniques et est donc attendu. Le caractère marquant pour le cluster de 2 cas tient au fait que les enfants avaient reçu une dose de 100mg pour un poids proche de 5kg,

soulevant la question d'un effet potentiellement dose dépendant sur la tolérance locale. Nous n'avons pas eu d'autre cas similaire par la suite ; par ailleurs, l'absence d'effet systémique ou cutané est peu suggestive d'une réaction qui aurait pu être plus importante que prévue dans un contexte dose-poids. Enfin, plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés dans ce suivi national, avec des enfants ayant reçu une double dose de 50mg pour un poids < 5kg sans effet local ou systémique rapporté.

Pour les syndromes fébriles, les délais de survenue sont tous relativement évocateurs avec une survenue de 2 à 24h après l'injection. La fièvre pouvait être associée à des signes systémiques (troubles digestifs, irritabilité, fatigue). Dans un cas avec cytolyse, la chronologie est compatible pour la fièvre et l'élévation des CPK, mais peu compatible pour la cytolyse hépatique. Cet événement est probablement à relier à une cause autre que l'immunisation par nirsévimab. Il n'y a pas d'autre cas de perturbation hépatique associée rapporté dans ce suivi national. L'évolution est favorable. La plupart de ces cas sont à rapprocher des cas de réactions post injection que nous avons déjà identifiées, pouvant inclure hypotonie, troubles digestifs, fièvre.

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Un total de 11 cas d'EM ou de mésusage dont 3 cas graves est rapporté, sans effet indésirable déclaré pour la plupart des cas, une douleur au point d'injection lié à une aiguille inadaptée et une hématémèse isolée dans un autre cas. Il s'agit d'enfants ayant reçu une double dose de nirsévimab (100mg au lieu de 50mg), soit en une fois (erreur de forme injectée), soit en 2 fois (erreurs organisationnelles). Des cas rapportent également des administrations hors recommandations d'utilisation (enfants plus âgés). Concernant les EM, bien qu'il n'y ait pas d'effet indésirable identifié lié à une injection d'une dose plus importante que celle recommandée, nous sommes particulièrement vigilants quant à ce risque d'EM et avons déjà sensibilisé le laboratoire sur les mesures possibles de réduction de ce risque.

Infections et infestations

Un cas grave et isolé de pyélonéphrite chez un enfant ayant un facteur de risque d'infection de l'appareil urinaire, ne justifiant pas un signal à ce jour.

Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Un total de 148 cas de bronchiolite / inefficacités / infections à VRS sont rapportés dans cette enquête de pharmacovigilance, dont 123 cas graves (10 cas marquants) et 25 cas non graves (cluster de 2 cas marquants). Les cas ont été déclarés par 54 médecins et 38 pharmaciens ou autres professionnels de santé, en provenance en grande majorité du secteur hospitalier (73 cas). Plusieurs cas sont rapportés dans le cadre d'une étude pharmaco-épidémiologique (telle que ENVIE) dont les résultats ne sont pas encore connus.

La date de survenue des cas varie du 31/10/2023 au 23/01/2024 et correspond à la période épidémique du VRS.

Les cas de la BNPV concernent 32 filles et 60 garçons, âgés de 61 jours en moyenne (1 à 270 jours) et dont le poids varie de 2,1 à 9kg. La notion de prématurité est précisée dans moins de 10 cas mais l'information n'était pas systématiquement précisée (parfois dans les antécédents, parfois dans les narratifs) et est donc peu fiable ; il en est de même pour les éventuelles situations médicales sous-jacentes à risque important d'infection sévère à VRS. Nous ne retrouvons pas de déséquilibre de nombre de cas en fonction de l'alimentation quand cette information était précisée (lait maternel, biberon, mixte). Dans environ 1/3 des cas, il est précisé dans le narratif la notion d'un contage familial / dans l'entourage.

	allaitement	biberon	mixte	non précisé
■ Nombre de Cas	20	24	15	73
■ Nombre de Cas Graves	20	23	15	44
■ Nombre de Prématurité	2	2		8

Les effets rapportés comportaient les termes inefficacités, bronchiolite, infection à VRS, dyspnée, rhinopharyngite, test VRS +, Pneumonie au VRS, insuffisance respiratoire, désaturation, baisse de prise alimentaire, détresse respiratoire ou SDRA (11 cas).

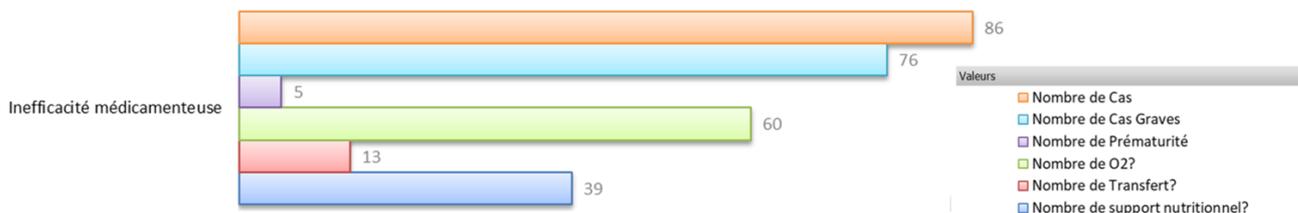
Concernant les critères de gravité des cas, il n'y a pas de cas fatal, 16 cas ont eu un pronostic vital engagé, 62 une hospitalisation et 2 une situation médicalement grave. A noter, un cas d'inefficacité codée en médicalement grave dont l'évolution n'est pas connue car le nourrisson, âgé de 7 mois et 10 jours, est décédé d'une mort subite du nourrisson.

Nous relevons 6 cas particulièrement sévères: cinq cas de bronchiolites sévères avec réanimation nécessaire. Dans 3 cas, l'enfant n'avait *a priori* pas de facteur de risque. Un enfant est un grand prématuré, l'autre enfant, avec syndrome malformatif, avait reçu une injection à M5 mais la chronologie de survenue laisse entendre une contamination avant injection de Beyfortus® (premiers signes J-1) ; ce cas est donc non pertinent. Enfin, un dernier cas de bronchiolite a nécessité la mise en décubitus ventral mais pas de réanimation. Deux cas en parallèle, de survenue de bronchiolite chez des grands prématurés avec soins en réanimation, mais le test VRS n'est pas positif (triplex -).

Nous avons également des cas de plusieurs épisodes de bronchiolites à VRS+ chez un même enfant ou d'épisodes avec plusieurs hospitalisations. A noter, une dizaine de cas pour lesquels une autre infection virale est relevée : grippe, coronavirus, métapneumovirus, adénovirus entre autres.

Le délai de survenue variait de 0 jour (jour de l'injection) à 172 jours après l'injection, avec une majorité de cas à environ 4 semaines de l'injection. Pour 5 cas, il n'y a pas d'information précisée sur le délai de survenue. Pour 9 cas, le délai était inférieur à 8 jours. Les enfants concernés avaient ≤3 mois dans 73 cas et >3 mois dans 18 cas. Il a été entendu entre l'Agence Européenne du Médicament et les autorités nationales de santé qu'une inefficacité / échec thérapeutique est une infection à VRS survenant **à partir de 8 jours après l'injection et sur une durée totale de 5 mois à compter de l'injection**. Nous avons retenu tous les dossiers pour évaluation, mais cela suggère néanmoins que pour 9 cas (10% des dossiers), un contage VRS pouvait déjà être présent au moment de l'injection de Beyfortus® et peuvent être discutables et ne pas être recevables en terme d'inefficacité.

Quand le dosage administré était précisé, il s'agissait de la forme 100mg dans 13 cas et 50mg dans 40 cas. Cependant, étant donné les âges d'injection précisés dans les narratifs, une très large majorité des cas concerne des enfants ayant reçu l'injection dans les premiers jours de vie et ont donc reçu une dose à 50mg. Les cas semblent plus sévères chez le très jeune enfant (mais en lien avec le jeune âge très probablement). En cas d'hospitalisation, la durée de l'hospitalisation a varié de 2 jours à plus de 1 semaine. Les enfants hospitalisés ont bénéficié d'une surveillance simple +/- alimentation par SNG +/- O₂, Optiflow, C-PAP. Un enfant a nécessité une intubation avec ventilation. L'évolution était favorable, quand elle était connue. A noter, 16 cas étaient non résolus au moment de la notification.



Pour rappel, les données initiales des études cliniques ont estimé une efficacité de Beyfortus® vis-à-vis des bronchiolites à VRS atteignant presque 80% (cf données pharmacodynamiques dans ce rapport), mais qui varie de 62% à 87% suivant les populations d'enfants (né à terme ou prématuré léger / grand prématuré ou prématuré moyen) et le critère de sévérité (VRS +/- VRS avec hospitalisation +/- VRS très sévère).

Calcul d'une incidence :

Nous avons donc 148 cas rapportés de bronchiolite à VRS chez des enfants ayant eu une injection de Beyfortus®.

Il est par ailleurs tout à fait possible que l'immunisation limite la sévérité de la bronchiolite à VRS ; cette hypothèse ne peut pas non plus être évaluée via la notification spontanée.

L'évaluation des cas d'inefficacité nécessiterait donc d'être menée par des études pharmaco épidémiologiques. Voici à toutes fins utiles les données retrouvées sur SP France pour cette année (https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/594990/document_file/Bulletin_IRA_20240103_vf.pdf?version=2)

Et ceux de l'an dernier

(https://www.santepubliquefrance.fr/content/download/549518/document_file/Bronchiolite_Bilan_2022_2023.pdf?version=1)

c) DAS de la BNPV

La DAS issue de la BNPV et transmise par l'ANSM au 03/05/2024 retrouve 19 lignes de signaux potentiels. Parmi ces 19 lignes :

- Une disproportionnalité statistique concerne les 3 cas de mort subite du nourrisson. Le risque de mort subite du nourrisson existe dans la population générale. Le délai de survenue dans ces 3 cas est compatible

dans un cas et peu suggestif dans les 2 autres cas. Dans les 3 cas, le décès est de cause inconnue (« mort subite du nourrisson ») mais une infection à VRS était en cours dans un cas, bien que *a priori* sans critère de sévérité relevé à l'examen médical la veille. De principe, le nombre et le type de mort subite reste à surveiller bien qu'à ce stade des connaissances il n'ait pas été retenu en tant que signal.

- Une disproportionnalité statistique identifie 2 cas d'hypotonie. Il s'agit effectivement de signal potentiel que nous avons identifié au cours de cette enquête, potentiellement en lien avec une immunogénicité post injection.
- Le cas de dyspnée néonatale est survenu à J15 ; la chronologie est peu évocatrice et une hypothèse de reflux gastro-œsophagien est soulevée. Il ne constitue pas un signal pertinent. A noter par ailleurs, le suivi de pharmacovigilance a identifié des cas de désaturation, hypoventilation, pause respiratoire en tant que signal
- Une disproportionnalité statistique d'accident vasculaire cérébral périnatal a déjà été identifié comme un signal potentiel à suivre de par le caractère de gravité. A noter toutefois que des AVC périnataux peuvent survenir dans la population pédiatrique et que ce signal reste douteux (cas isolé)
- Une disproportionnalité statistique concerne la fièvre signalée dans 8 cas. La fièvre pouvait être associée à une infection des voies respiratoires (dont VRS, la plupart des cas) ou à une probable immunogénicité post injection. Signal non pertinent et par ailleurs effet attendu et précisé dans le RCP de Beyfortus®
- Une disproportionnalité statistique ressort pour le « gonflement au site d'injection » (2 cas) et une autre pour « éruption cutanée » (2 cas). Il s'agit d'effets indésirables qui sont attendus (listés dans le RCP de Beyfortus®), et dont la sévérité ou l'intensité ne font pas l'objet d'un signal pertinent.
- Une disproportionnalité statistique concerne la « régurgitation infantile » (1 cas). Il s'agit d'un cas isolé et d'une situation relativement fréquente dans la population pédiatrique. Signal non pertinent.
- 5 lignes de signaux concernent des termes en lien avec une infection à VRS. Ils sont déjà discutés dans le paragraphe au-dessus
- 4 lignes de signaux sont potentiellement en lien avec une infection (à VRS ou autre infection).
- 2 lignes de signaux liés à une erreur médicamenteuse. Ils sont déjà discutés dans le paragraphe au-dessus.

Liste des Signaux identifiés de la DAS dans la BNPV

PT_NAME	HLT_NAME	COUNT
Inefficacité médicamenteuse	Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	74
Bronchiolite	Infections virales NCA	32
Bronchiolite due au virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	27
Infection par virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	3
Syndrome de mort subite du nourrisson	Décès et mort subite	3
Test virus respiratoire syncytial positif	Identification et sérologie virale	2
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Oedèmes pulmonaires	3
Erreur de vaccination	Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit NCA	2
Fièvre	Troubles fébriles	8
Rhinopharyngite	Infections des voies aériennes supérieures	2
Erreur d'administration du produit	Erreurs et problèmes d'administration du produit	3
Gonflement au site d'injection	Réactions au site d'injection	2
Hypotonie	Tonicité musculaire anormale	2
Rash papuleux	Rash, éruptions et exanthème NCA	2
Dyspnée néonatale	Affections respiratoires du nouveau-né NCA	1
Accident vasculaire cérébral périnatal	Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	1
Régurgitation infantile	Symptômes de nausées et vomissements	1

Traitement par oxygène	Interventions thérapeutiques sur l'appareil respiratoire NCA	1
Pneumonie à virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	1

Effets en lien avec une infection VRS, Effets potentiellement en lien avec une infection VRS ou toute autre infection respiratoire / nasopharyngée, Signaux identifiés au cours du suivi de pharmacovigilance ; Erreur médicamenteuse; Autres

d) Signaux identifiés :

Trois signaux potentiels identifiés qui sont détaillés dans la partie discussion des résultats :

- Risque d'AVC ischémique, avec un bilan étiologique négatif, sachant qu'il existe un risque de survenue de cet événement dans la population générale, y compris chez le nouveau-né. Signal de force faible et risque sévère.
- Risque de désaturation, pause respiratoire, hypoventilation chez le nouveau-né prématuré et non prématuré. Nous restons particulièrement vigilants sur l'exposition chez les enfants ayant également des malformations ou antécédents cardiaques ou pulmonaires. Signal de force modérée et risque sévère.
- Hypotonie, syndrome grippal, troubles digestifs en lien avec une forme d'immunogénicité : signal de force modérée et de risque faible.

B. Données au niveau mondial

Pour information, la France est le premier pays à avoir bénéficié du déploiement de la commercialisation de Beyfortus®. A la date de rédaction de ce rapport, au niveau européen, une large majorité des doses (>97%) a été distribuée en Espagne et en France.

1) Données générales du dernier PSUR

Deux PSURs ont été transmis sur la durée de cette enquête nationale. Le 1^{er} PSUR couvrait la période du 30/09/2022 au 30/02/2023 avant la commercialisation de Beyfortus®.

Le PSUR N°2 a été transmis le 17/01/2024. Il couvre la période du 01/05/2023 au 30/10/2023. Beyfortus® a alors une AMM dans l'UE, Grande Bretagne, Canada.

Un total de 60 effets indésirables a été rapporté, dont 29 comportaient des critères de gravité.

Il ressort de l'analyse de ce PSUR essentiellement des effets généraux et au site d'administration, des effets cutanés et neurologiques. Un certain nombre d'erreurs médicamenteuses, mésusages, utilisations hors AMM (100mg à des enfants de moins de 5kg ou 50mg à des enfants de >5kg) est rapporté, parfois sur confusion dans les présentations similaires.

Quelques cas d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, de dyspnée, léthargie, somnolence sont rapportés dans les 48h après injection de nirsévimab, suggérant une possible immunogénicité post injection.

Une évaluation, sur requête de la FDA, a été effectuée sur les cas d'érythème polymorphe, allergies et réactions cutanées. Un total de 5 cas est retrouvé : 7 réactions cutanées et 2 hypersensibilités avec manifestations respiratoires. L'analyse de ces 2 derniers cas ne retient pas d'étiologie allergique mais d'autres causes (sepsis, infection respiratoire) et des réactions cutanées (éruption maculopapuleuse à J10, une éruption à J2, une éruption papuleuse à J2 avec desquamation buccale et 2 érythèmes polymorphes à J7 et J2) ne conclut pas à un signal.

Enfin, les données sur une émergence de résistance sont suivies au travers d'études au long cours.

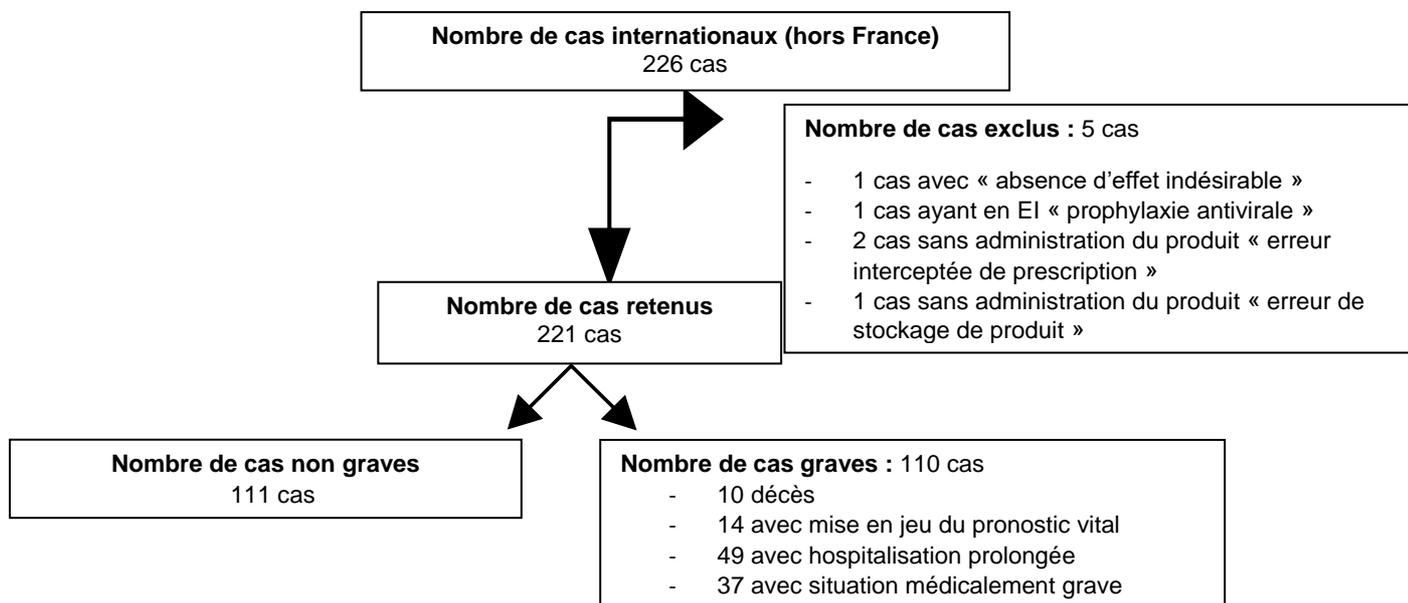
Le PRAC a sollicité, pour le PSUR à venir, une analyse des cas d'épisodes d'hypotonie-hyporéactivité (9 cas) et d'apnée (3 cas) en envisageant une mise à jour du RCP et en distinguant ces cas de potentielles réactions d'hypersensibilité (la FDA a mis à jour des mentions légales de Beyfortus® pour rajouter une mise en garde sur le risque d'hypersensibilité). Il est également demandé un suivi des cas de mort subite du nourrisson et un résumé des résultats des études pharmacoépidémiologiques sur l'efficacité du nirsévimab. Enfin, il est demandé de poursuivre le suivi des cas de thrombopénie et de réactions cutanées.

Le laboratoire a déposé une demande d'extension d'indication chez l'enfant jusqu'à 24 mois présentant des facteurs de vulnérabilité à une bronchiolite à VRS pendant leur seconde période épidémique avec une dose unique de 200mg ainsi qu'une mise en garde sur un risque de baisse d'efficacité du nirsévimab chez le nourrisson ayant une perte protéique (données issues des études cliniques) ; cette demande est en cours d'évaluation.

2) Données générales de VigiLyze® ou d'Eudravigilance

Le chapitre ci-dessous résume les principales données extraites de VigiLyze® concernant les cas internationaux **hors France**.

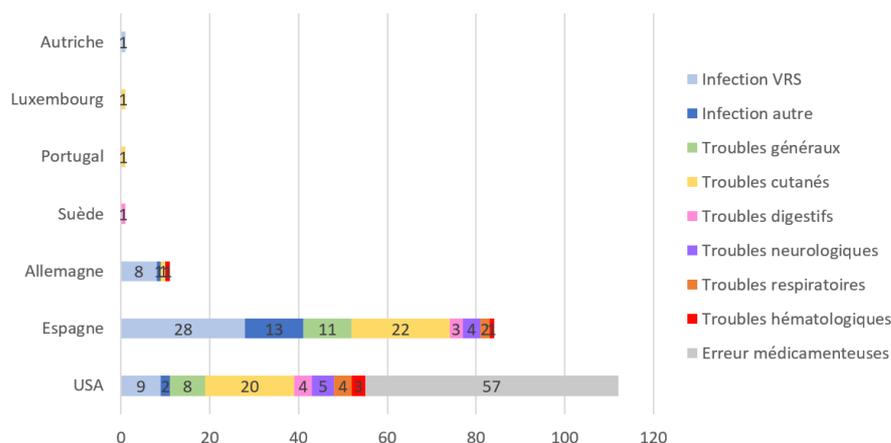
Nombre de cas hors France : 221, Nombre d'effets indésirables hors France : 515



Répartition mondiale des cas internationaux hors France enregistrés dans VigiLyze®.



Répartition des cas par classe-organe pour chaque pays



1. Infection à VRS : inefficacité médicamenteuse, test VRS positif, infection à VRS (bronchiolite, bronchite, pneumonie)
2. Infection autre : toute infection non VRS (Rhinovirus, Para-influenzae, métapneumovirus, Moraxella), ou non précisée comme étant due au VRS (rhinopharyngite, laryngite, infection de l'oreille, bronchite, bronchiolite, méningite)
3. Troubles généraux : fièvre, toux, troubles alimentaires
4. Troubles cutanés : cf. tableau ci-dessous
5. Troubles respiratoires : apnée, dyspnée, tachypnée, arrêt respiratoire sans co-rapport d'infection à VRS / autre infection
6. Troubles neurologiques : somnolence, léthargie, irritabilité, tremblement, convulsion, épilepsie
7. Troubles digestifs : diarrhées, vomissement
8. Troubles hématologiques : thrombopénie immunitaire, thrombopénie, neutropénie, lymphopénie, anémie
9. Erreurs médicamenteuses : Tableau ci-dessous

Sur les 221 cas exploitables, 163 cas précisent une date d'injection de Beyfortus®, parmi lesquels 94 cas précisent également la date d'apparition des EI (soit 42%) ; la médiane du délai d'apparition des EI sur ces 94 cas est de 10 jours (0j – 111j). Les nouveau-nés (< 28j) concernent 77 cas, dont 30 graves et 47 non graves.

Les cas rapportent principalement des EI en lien avec des EM, une inefficacité / infection à VRS / bronchiolite, des éruptions cutanées et des réactions post-injection. Des tableaux proposés ci-dessous présentent les principaux EI rapportés pour ces 4 principaux groupes de cas.

Concernant les cas d'EM, ils sont majoritairement sans critère de gravité et proviennent des USA. Un cas grave avec hospitalisation prolongée résulte d'une utilisation dans une indication non approuvée, co-rapporté avec une infection par VRS (usage à visée curative ?). Trois cas médicalement graves rapportent uniquement l'administration d'une dose incorrecte. Deux cas rapportent une exposition pendant la grossesse, 1 cas co-rapporte un travail prématuré.

Concernant les cas rapportant des effets indésirables cutanés, une grande majorité est sans critère de gravité. Parmi les cas précisant un délai de survenue, les effets cutanés notifiés se sont tous manifestés dans les 2 premières semaines suivant l'injection dans 24 cas (0 – 16 j). Deux cas d'hypersensibilité (sans délai précisé) sont rapportés, dont 1 avec réaction anaphylactique chez un nourrisson de 5 mois (6.75 kg) associée à une éruption maculaire, une urticaire, et un œdème périorbitaire.

Enfin, 18 cas rapportent des effets survenus à J0 et 8 cas à J1 de l'injection, chez des enfants âgés de 1j à 17 mois, pouvant être interprétés comme de l'immunogénicité post-injection. A noter, les délais d'apparition n'étant précisés que dans 94 cas sur 221, les événements indésirables post-injection sont probablement largement sous-estimés.

Erreurs médicamenteuses :

Effets indésirables rapportés	Cas
- Administration d'une dose / posologie incorrecte : 32	Graves : 4
- Administration supplémentaire : 10	- Décès : 0
- Produit administré à un patient d'âge inapproprié : 4	- Mise en jeu du pronostic vital : 0
- Schéma d'administration du produit inapproprié : 2	- Hospitalisation prolongée : 1
- Surdosage (prescrit/accidentel) : 4	- Autre situation médicalement grave : 3
- Sous-dosage : 3	
- Confusion dans la dose : 1	
- Erreur d'administration : 2	
- Erreur de schéma d'administration : 2	

<ul style="list-style-type: none"> - Erreur du calcul de dose : 2 - Erreur de dispensation : 3 - Erreur de sélection du produit : 1 - Erreur de vaccination : 1 - Erreur sur le patient recevant le produit : 1 - Erreur sur le produit administré : 1 - Erreur/problème de prescription : 4 - Erreur de méthode d'utilisation : 1 - Problème d'utilisation : 3 - Exposition pendant la grossesse : 2 - Exposition professionnelle à un produit : 1 - Utilisation dans une indication non approuvée : 1 - Utilisation non conforme en document de référence : 1 	Non graves : 57
Total : 82	Total : 61

Infections à VRS :

Effets indésirables rapportés	Cas
<ul style="list-style-type: none"> - Inefficacité médicamenteuse : 31 - Infection par VRS : 14 - Bronchiolite due au VRS : 20 - Bronchite à VRS : 4 - Pneumonie à VRS : 2 - Test VRS positif : 6 	Graves : 40 <ul style="list-style-type: none"> - Décès : 1 - Mise en jeu du pronostic vital : 8 - Hospitalisation prolongée : 23 - Autre situation médicalement grave : 8
Total : 77	Non graves : 8
	Total : 48

Effets cutanés :

Effets indésirables rapportés	Cas
<ul style="list-style-type: none"> - Rash : 16 - Rash au site d'injection : 4 - Rash papuleux / maculeux / maculopapuleux : 5 - Urticaire : 10 - Urticaire au site d'injection : 2 - Erythème : 3 - Erythème polymorphe : 1 - Erythème au site d'injection : 1 - Pétéchies : 2 - Prurit : 1 - Macule : 1 - Névrodermite : 1 - Eczéma : 1 - Réaction au site d'injection : 2 - Réaction cutanée : 2 - Induration au site d'injection : 1 	Graves 14 <ul style="list-style-type: none"> - Décès : 0 - Mise en jeu du pronostic vital : 0 - Hospitalisation prolongée : 4 - Autre situation médicalement grave : 10
	Non graves : 32
Total : 53	Total : 46

Effets indésirables post-injection :

Effets indésirables à J0 et J1		Cas
<i>Troubles généraux :</i> <ul style="list-style-type: none"> - Fièvre : 3 - Malaise : 1 - Syncope : 1 - Tachypnée néonatale : 1 - Saturation en oxygène diminuée : 1 - Acidose métabolique : 1 - Hyperglycémie : 1 - Gonflement du visage : 1 - CRP augmentée : 1 - Pleurs : 1 	<i>Troubles cutanés :</i> <ul style="list-style-type: none"> - Urticaire/urticaire au site d'injection : 3 - Erythème/hémorragie au site d'injection : 2 - Rash/rash au site d'injection : 3 - Réaction cutanée au site d'injection : 1 - Macule : 1 - Névrodermite : 1 - Induration au site d'injection : 1 - Gêne au site d'injection : 1 	Graves : 13 <ul style="list-style-type: none"> - Décès : 0 - Mise en jeu du pronostic vital : 2 - Hospitalisation prolongée : 10 - Autre situation médicalement grave : 1

<i>Troubles respiratoires et infections :</i> - Bronchiolite due au VRS : 2 - Affection aggravée : 3 - Infection des voies aériennes supérieures : 1 - Détresse respiratoire : 1 <i>Troubles digestifs :</i> - Vomissement : 3 - Diarrhée : 2 - Emission de selles sanglantes : 1	<i>Troubles neurologiques :</i> - Episode hypotonique-hyporéactif : 1 - Léthargie : 2 - Troubles de mouvements de la langue : 1 - Irritabilité : 1 - Nervosité : 1 <i>Troubles oculaires :</i> - Blépharite : 1 - Augmentation de la sécrétion lacrymale : 1	Non graves : 13
Total : 47		Total : 26

Un total de 10 cas de décès est rapporté et concerne des nouveau-nés et nourrissons n'excédant pas 2 mois d'âge. Il s'agit de 5 effets cardiorespiratoires (arrêt cardiaque, arrêt respiratoire, œdème pulmonaire), 1 infection à VRS, 1 cas évocateur d'une infection, 1 acidose métabolique, 1 mort subite du nourrisson et 1 cas non précisé. Le délai de survenue n'est pas connu dans 9/10 cas et de 42 jours pour l'acidose métabolique, peu évocateur d'un lien avec Beyfortus®.

Un total de 14 cas avec mise en jeu du pronostic vital sont rapportés. Ils concernent essentiellement des effets respiratoires et infectieux : 9/14 rapportent une inefficacité médicamenteuse dans un délai variant de 0 à 111j chez des enfants parfois avec comorbidités, avec bronchiolite / infection grave par le VRS, 1 convulsion à J3, 1 acidose métabolique avec Episode d'Hypotonie-Hyporéactivité (EHH) chez un nourrisson de 5 mois le lendemain de l'injection avec évolution favorable en 2 jours, dans un contexte de COVID-19, 1 cyanose avec ictère du nourrisson, 1 tremblement et 1 arrêt respiratoire. Les tableaux récapitulatifs des données sur ces cas sont présentés ci-dessous.

Détails des 10 cas fatals rapportés :

Pays	Age	Co-administration	Evènement indésirable	Délai
USA	2M	Non	Arrêt respiratoire	/
USA	24j	Non	Arrêt respiratoire	/
USA	/	Non	Arrêt cardiaque	/
USA	15j	Non	Arrêt cardiaque	/
USA	27j	Vaccin hépatite B	Œdème pulmonaire	/
USA	12j	Non	Test VRS positif, hypophagie	/
USA	27j	Non	Congestion nasale, irritabilité infantile, régurgitation, température augmentée, altération de la couleur des fèces	/
Espagne	1M	Non	Acidose métabolique	42 j
USA	1M	Vitamine D	Syndrome de mort subite du nourrisson	/
USA	/	Vaxelis®, RotaTeq®, Prevenar®, vitamine D	Motif de décès non précisé	/

Détails des 14 cas de mise en jeu du pronostic vital rapportés:

Pays	Age	Co-administration	Evènement indésirable	Délai
Espagne	1M	Non	Bronchiolite due au VRS, Affection aggravée	0 j
Espagne	1M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse	33 j
Espagne	2M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse	63 j
Espagne	2M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse	65 j
Espagne	2M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse	73 j

Espagne	6M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse	111 j
Espagne	11M	Non	Bronchiolite due au VRS, Inefficacité médicamenteuse, insuffisance respiratoire	19 j
Allemagne	15M	Non	Infection par VRS, insuffisance respiratoire, réanimation, SDRA	23 j
Espagne	5M	Non	Insuffisance respiratoire aiguë, bronchiolite	2 j
Espagne	3M	Vixelis [®] , Paidocort [®] , Solucion [®] , Salbutamol	Convulsion	3 j
Espagne	5M	Non	EHH, Hyperglycémie, acidose métabolique, léthargie	1 j
USA	/	Non	Cyanose, dyspnée, ictère, nutrition insuffisante du nourrisson	/
USA	1M	Non	Tremblement, formation d'écume buccale, insomnie	/
USA	1M	Non	Arrêt respiratoire	/

EHH : Episode Hypotonie-Hyperactivité

C. Données issues des essais cliniques

Il n'y a pas eu d'information pertinente en terme de pharmacovigilance issue des essais cliniques, mis à part les résultats de l'étude HARMONIE publié et présenté dans le paragraphe sur les données de la littérature.

D. Données de la littérature (ex : Micromedex, Martindale, Pubmed, veille bibliographique du laboratoire)

Pas d'article pertinent retrouvé concernant des données de pharmacovigilance dans le cadre de cette enquête. Plusieurs articles sont parus rapportant des données d'efficacité en vie réelle ou des résultats d'études cliniques. Les plus pertinents sont :

- Un article concernant les résultats de l'étude HARMONIE et notamment des résultats d'efficacité qui confirment les données identifiées dans les études pivotales avec notamment une efficacité calculée à 83.2% sur le nombre d'hospitalisations pour bronchiolite à VRS ([CI], 67.8 à 92.0; P<0.001) (Drysdale SB et al).
- Un article rapporte des données d'efficacité sur la première année de déploiement de Beyfortus[®] qui semblent montrer une efficacité de l'ordre de 90% (sur 699 enfants hospitalisés pour affection respiratoire aiguë, 59 avaient reçu une injection de nirsévimab ≥7jours avant) (Heidi L et al)
- Un autre article italien rapporte également des premiers résultats sur cette première année de déploiement de Beyfortus[®], et trouve une incidence de bronchiolite à VRS chez des enfants plus âgés par rapport aux autres périodes épidémiques. Cela suggère encore une fois une efficacité protectrice du nirsévimab, sachant que les injections ont été faites prioritairement chez le nouveau-né au détriment des enfants plus grands (Cantais A et al).
- Des données disponibles sur le site de Santé Publique France à partir des données d'un réseau d'unités de soins intensifs pédiatriques (USIP), afin d'estimer l'efficacité du nirsévimab contre les cas graves de bronchiolite à VRS en France. Il est notamment rapporté les résultats d'une étude cas-témoins basée sur le modèle test-négatif : inclusion de 288 nourrissons signalés par 20 USIP. Il est également retrouvé une efficacité en vie réelle du nirsévimab entre 76% et 81% contre les cas de bronchiolites à VRS admis en réanimation.
- Etude de l'Institut Pasteur 2 qui a effectué une modélisation évaluant l'impact en termes d'hospitalisations évitées. Il est retrouvé une diminution significative du nombre de nourrissons hospitalisés et 5800 hospitalisations pour bronchiolite après passage aux urgences évitées entre le 15/09/2023 et le 31/01/2024
- Une étude espagnole (Galicie) a été effectuée sur la période du 25/09/23 au 31/03/24 et retrouve une efficacité contre les infections des voies respiratoires inférieures (IVRI) graves liées au VRS de 82% (IC à 95 % : 65,6-90,2) et une réduction du nombre d'hospitalisations de nourrissons pour une infection au VRS, une infection grave au VRS nécessitant de l'oxygène et une infection respiratoire (voies inférieures) toutes causes confondues lorsqu'il est administré dans des conditions réelles

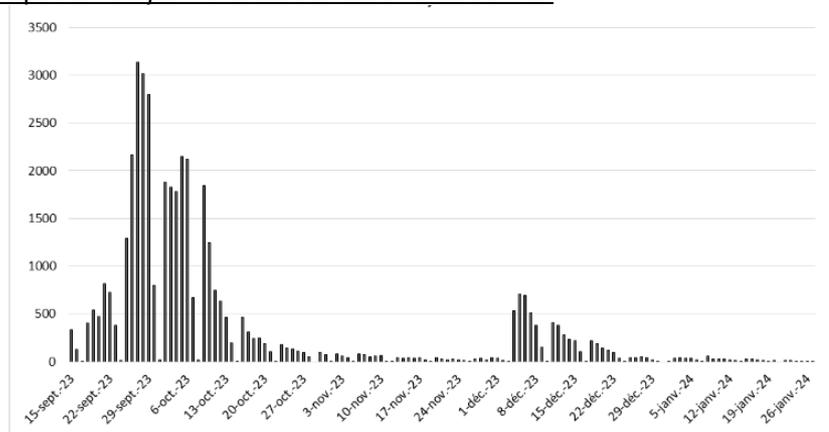
- Epi-Phare® a produit le 08/04/2024 un rapport sur les données d'utilisation en ville disponibles du Beyfortus®. Les données d'utilisation hospitalières ne sont pas disponibles. Les principales données sont présentées ci-dessous.

Données d'utilisation du nirsévimab et du palivizumab en ville entre le 10/09/2023 et le 31/01/2024

	Beyfortus®	Non exposés	Total
Exposition, N (%)	42 290 (12,8)	288 091 (87,2)	330 381 (100)
Age à la dispensation (mois)			
moyenne (min-max)*	4,9 (0 -12)		
médiane [EIQ]	5 [3-6]		
Dosage Beyfortus®			
50	750 (1,8)		
100	41 540 (98,2)		
Palivizumab	55 (0,1)	625 (0,2)	680 (0,2)
Nombre d'injections de Palivizumab			
1	15 (0,0)	130 (0,0)	145 (0,0)
2	20 (0,0)	154 (0,1)	174 (0,1)
3	15 (0,0)	253 (0,1)	268 (0,1)
4	5 (0,0)	85 (0,0)	90 (0,0)
5	0 (0,0)	3 (0,0)	3 (0,0)

Il s'agit de données d'utilisation en ville parmi les nourrissons nés depuis le 6 février 2023 et sortis de la maternité avant le 15 septembre 2023, date à partir de laquelle le nirsévimab était disponible pour une administration hospitalière pendant le séjour de naissance. Ces données sont extraites du Système National des Données de Santé (SNDS), le Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) n'étant pas exhaustif.

Dispensation journalière du nirsévimab en ville :



Caractéristiques des enfants exposés :

Caractéristiques, N (%)	Beyfortus® 42 290 (12,8)	Non exposés 288 091 (87,2)	Total 330 381 (100)
Age au 15 septembre (mois)			
moyenne (min-max)*	3,5 (0-7)	3,8 (0-7)	3,7 (0-7)
médiane [EIQ]	3 [2-5]	4 [2-6]	4 [2-6]
Mois de naissance			
6 au 28 Février 2023	2 867 (6,8)	33 300 (11,6)	36 167 (10,9)
Mars 2023	5 347 (12,6)	41 483 (14,4)	46 830 (14,2)
Avril 2023	5 771 (13,6)	38 803 (13,5)	44 574 (13,5)
Mai 2023	6 443 (15,2)	40 808 (14,2)	47 251 (14,3)
Juin 2023	7 371 (17,4)	39 656 (13,8)	47 027 (14,2)
Juillet 2023	7 437 (17,6)	40 885 (14,2)	48 322 (14,6)
Aout 2023	5 479 (13,0)	40 656 (14,1)	46 135 (14,0)
1 ^{er} au 15 Septembre 2023	1 575 (3,7)	12 500 (4,3)	14 075 (4,3)
Sexe			
Masculin	22 261 (52,6)	146 548 (50,9)	168 809 (51,1)
Féminin	20 029 (47,4)	141 543 (49,1)	161 572 (48,9)
Terme de grossesse			
Grand prématuré (<32 semaines)	369 (0,9)	1 860 (0,6)	2 229 (0,7)
Prématuré (32-37 semaines)	2 252 (5,3)	12 931 (4,5)	15 183 (4,6)
Né à terme (>=37 semaines)	39 669 (93,8)	273 300 (94,9)	312 969 (94,7)
Poids à la naissance (percentiles)			
Petit pour l'âge gestationnel (<P10)	3 639 (8,6)	24 679 (8,6)	28 318 (8,6)
Poids approprié (P10-P90)	35 031 (82,8)	240 034 (83,3)	275 065 (83,3)
Gros pour l'âge gestationnel (>P90)	3 620 (8,6)	23 378 (8,1)	26 998 (8,2)

Sur 330 381 nourrissons nés sur la période, 42 290 (12.8%) ont reçu une injection de nirsévimab en ville.

- Infovac® a diffusé le 31/01/2024 une information dans son bulletin mensuel précisant une épidémie de moindre ampleur par rapport à l'an dernier : « L'épidémie de bronchiolite à VRS est sur la fin. Globalement, elle a été d'une intensité bien inférieure à celle de l'année dernière, mais au moins égale à celles qui prévalaient avant 2020, avant la pandémie COVID. Le changement essentiel est l'efficacité du nirsévimab (confirmée au-dessus de 80%) en France, avec la baisse très significative du nombre de cas avant l'âge de 3 mois. »

E. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement (le cas échéant)

Un total de 11 cas d'EM ou de mésusage dont 3 cas graves est rapporté. Il n'y a pas d'EI déclaré pour la plupart des cas, 1 douleur au point d'injection lié à une aiguille inadaptée et 1 hématémèse isolée dans un autre cas. La plupart des cas rapporte une double dose de nirsévimab (100mg au lieu de 50mg), soit en une fois (erreur de forme injectée), soit en 2 fois (erreurs organisationnelles). Deux cas rapportent également des administrations en mésusage, hors recommandations d'utilisation (enfants plus âgés).

Les données internationales (Vigilyze® et données du PSUR) retrouvent également plusieurs situations de mésusage et d'EM sans conséquence pertinente sur l'enfant.

Concernant les EM, bien qu'il n'y ait pas d'effet indésirable identifié lié à une injection d'une dose plus importante que celle recommandée, nous sommes particulièrement vigilants quant à ce risque d'EM et avons déjà sensibilisé le laboratoire sur les mesures possibles de réduction de ce risque.

VI Discussion des résultats

A l'issue de cette première année de mise à disposition de Beyfortus[®], un total de 198 observations de pharmacovigilance a été analysé, dont 153 comportaient des critères de gravité.

Trois cas de mort subite du nourrisson ont été rapportés au cours de cette première année d'enquête. Le délai de survenue est de 3, 10 et 79 jours pour des nourrissons dont l'âge au moment de la mort subite est respectivement de 5 jours, 12 jours et de 7 mois. Une autopsie a été demandée dans les 3 cas, qui retrouve des facteurs potentiellement confondants : infections à parvovirus B19, entérovirus, coronavirus OC43, couchage non conforme, tabagisme des parents, anomalie anatomique à risque. Dans un cas, l'enfant avait également une infection à VRS en cours mais qui ne semblait pas comporter de critère de sévérité (examen médical clinique réalisé la veille). Cet enfant, qui a présenté des malaises cyanogènes à la naissance sans étiologie mise en évidence, était âgé de 7 mois, ce qui est atypique pour une mort subite du nourrisson ou une infection très sévère à VRS. Le lien avec Beyfortus[®] ne peut être exclu dans ces 3 cas mais ces derniers ne constituent pas un signal de pharmacovigilance à ce jour, que ce soit de façon quantitative ou qualitative.

Nous ne retrouvons pas d'autre cas dans la littérature et l'analyse des données internationales (PSUR, Vigilyze[®]) ne soulève pas de surrisque identifié ou de signal de pharmacovigilance à ce jour, mais la survenue d'éventuels nouveaux cas reste bien évidemment étroitement surveillée et une analyse des cas de mort subite est attendue dans le prochain PSUR.

Il n'y a pas d'autre cas fatal.

Une grande majorité des cas (148/198) rapporte une infection à VRS / inefficacité / bronchiolite à VRS, dont 123 cas avec critères de gravité. Le nombre de cas de bronchiolite à VRS chez le nouveau-né ou le nourrisson ayant reçu une injection de Beyfortus[®] en condition de vie réelle est bien évidemment un critère d'importance majeure. Il est toutefois difficile d'évaluer ce critère dans cette enquête nationale de pharmacovigilance à partir des observations provenant de notification spontanée. Par ailleurs, le champ des manifestations d'une infection à VRS est large : de la positivité d'un test VRS sans signe clinique jusqu'au syndrome de détresse respiratoire aiguë ; il serait nécessaire de définir les situations qui sont considérées comme une inefficacité. L'analyse des observations rapportées nous permet néanmoins de préciser qu'il n'y a pas eu de cas fatal directement attribuable à l'infection à VRS et que nous avons très peu de cas sévères ayant nécessité une intubation avec ventilation mécanique. Nous ne retrouvons pas de facteur de risque dans les données analysées, avec les limites bien connues encore une fois de la notification spontanée.

Les sociétés savantes (SFN et GPIP) ont demandé la mise en place d'un observatoire ou d'un registre d'utilisation afin de collecter prospectivement des données d'efficacité et de sécurité en conditions réelles d'utilisation chez tous les patients, notamment les plus vulnérables. Ils précisent également que 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, la protection d'une partie de la population à risque pouvant diminuer la circulation du virus dans la population générale. Enfin, ils soulignent la possible émergence de virus résistants au nirsévimab qui devra être surveillée par les études de virologie et génomique virale.

Les données consolidées de l'étude HARMONIE et de premiers résultats d'études en conditions de vie réelle semblent confirmer l'efficacité du Beyfortus[®] sur l'épidémie d'infections à VRS chez le nouveau-né et le nourrisson. Les premières données nationales retrouvent notamment une nette diminution du nombre de cas chez le nourrisson de moins de 3 mois comparativement au nourrisson >3 mois. La tension d'approvisionnement a contraint à privilégier une administration de Beyfortus[®] en maternité, donc chez le nourrisson <3 mois au détriment des nourrissons en ville. Cette priorisation de l'accès à Beyfortus[®] pourrait être une explication à la disparité observée et confirmerait également son efficacité en vie réelle. Les premières données internationales, et notamment en Galicie, Espagne, confirmeraient également l'efficacité de Beyfortus[®] en vie réelle.

Les résultats de ces différentes études initiées sont donc attendus pour une évaluation pertinente de ce critère important.

Plusieurs cas de troubles respiratoires, hors contexte d'infection à VRS ou autre infection virale identifiée, sont rapportés après administration de Beyfortus[®]. Le délai de survenue est dans la grande majorité des cas évocateur d'un lien avec le traitement. La sémiologie peut également être évocatrice d'une immunogénicité post injection, à l'instar de ce qui peut être observé après vaccination chez le nourrisson (et notamment chez le prématuré). Deux enfants étaient des prématurés, un 3^{ème} avait présenté des épisodes de malaise avec

cyanose. **Les épisodes de désaturation, dyspnée, pauses respiratoires, malaise peuvent être considérés comme de l'immunogénicité post injection et constituer un signal de force modérée et de risque sévère.** La question d'un facteur de risques chez l'enfant prématuré ou ayant des facteurs de risques respiratoires pourrait être soulevée. Le PRAC a sollicité pour le PSUR à venir, sur demande de la France, une analyse des cas, notamment d'apnée.

Des réactions au point d'injection sont rapportées. Il s'agit d'un risque identifié dans les études cliniques et attendu (décrit dans le RCP de Beyfortus®). La question d'un risque majoré en fonction du dosage administré et du poids de l'enfant avait été soulevée au travers de 2 cas marquants. Nous ne retrouvons pas d'autre cas dans ce sens. Par ailleurs, un certain nombre d'erreurs médicamenteuses avec administration de 100mg à la place de 50mg est rapporté dans cette enquête nationale et dans les données internationales ; la plupart n'ont pas entraîné d'effet indésirable, suggérant une absence de lien avec la dose administrée.

Des réactions cutanées plus ou moins généralisées sont rapportées. Il s'agit également d'un risque identifié dans les études cliniques et attendu (décrit dans le RCP de Beyfortus®). Dans certains cas, le délai de survenue est peu compatible avec une responsabilité de Beyfortus® (délai long) ou des facteurs confondants sont retrouvés (infection intercurrente, maladie de système). Enfin, un cas de réaction anaphylactique est rapporté mais insuffisamment documenté pour être évalué (pas d'information sur le délai de survenue, allergies alimentaires potentielles). L'analyse de la littérature ne retrouve pas de cas rapportant une réaction d'hypersensibilité sévère sous nirsévimab. Enfin, nous ne retrouvons pas de cas pertinent dans les données internationales analysables. La FDA a cependant actualisé les mentions légales de Beyfortus® en rajoutant une mise en garde sur ce risque.

Nous ne retrouvons pas de signal de pharmacovigilance dans les données nationales par rapport à ce qui est déjà décrit dans le RCP. Le risque de réaction allergique n'est en théorie, que peu probable étant donné que les patients exposés ont reçu une unique dose de Beyfortus®. Le laboratoire a déposé une demande d'extension d'indication chez l'enfant jusqu'à 24 mois présentant des facteurs de vulnérabilité à une bronchiolite à VRS pendant leur seconde période épidémique avec une dose unique de 200mg. Nous soulevons un risque potentiellement majoré de réaction d'ordre immunoallergique lors d'une réexposition en cas d'extension d'indication ; ce risque sera donc à surveiller.

Un cas isolé d'**AVC** a été rapporté dans les données nationales. Bien que le cas soit isolé et que le risque existe en situation périnatale, de par la gravité de l'effet et son délai de survenue, le lien avec le nirsévimab ne peut être exclu, cas considéré comme un **signal de force faible et risque sévère**.

Des effets systémiques sont rapportés ; syndromes grippaux, fièvre, baisse de prise alimentaire, troubles gastro-intestinaux, hypotonie-hyporéactivité. La fièvre est un risque identifié dans les études cliniques et attendu (décrit dans le RCP).

Les autres effets systémiques rapportés tels que EHH, baisse de la prise alimentaire, syndrome grippal, troubles digestifs, sans critère de gravité, pourraient entrer dans un contexte d'**immunogénicité**. Il a été demandé au laboratoire une revue des cas de EHH pour le prochain PSUR ; ces cas sont considérés comme un **signal de force modérée et de risque faible**.

Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. Il s'agit, dans la plupart des cas, d'une erreur de dose (100mg administrés à la place de 50mg pour un enfant de poids <5kg). Elles résultent d'une confusion des présentations ou de dysfonctionnements organisationnels. Ces EM ne s'accompagnent généralement pas de signe clinique. Au niveau international, plusieurs situations de mésusage sont retrouvées (utilisations hors recommandations, chez des enfants >1an, chez l'adulte, à visée thérapeutique), également sans effet indésirable pour la plupart. Malgré l'absence de conséquence clinique suite à une EM, nous soulevons néanmoins un nombre de cas important, notamment dans les données internationales. Pas de signal identifié à ce jour mais nous avons remonté un commentaire dans le PSUR afin de solliciter le laboratoire sur des solutions pour en réduire le risque de survenue avec les formes utilisées actuellement (50 et 100mg). Le risque se pose aussi avec le dosage de 200mg pour les moins de 24 mois (extension d'indication en cours d'évaluation européenne).

Quelques cas isolés d'affections rénales (arrêt transitoire de la diurèse, pyélonéphrite), pétéchies, rectorragie, ulcérations buccales, cytolysse hépatique sont rapportés. De par leur caractère isolé, une chronologie parfois

peu évocatrice et la présence dans une grande majorité de ces cas de facteurs confondants, ils ne sont pas considérés comme un signal de pharmacovigilance. Par principe, les thrombopénies (pas de cas à ce jour au niveau national mais un cas de pétéchies) restent surveillées au niveau européen et donc au niveau national également.

VII. Conclusions du CRPV rapporteur

Le nirsévimab (Beyfortus®) est un nouvel anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre le VRS. Il est indiqué à visée préventive contre les infections respiratoires inférieures à VRS. Il est commercialisé depuis septembre 2023, donc avant le début de la saison épidémique à VRS, et proposé à tous les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison épidémique à VRS. De par son caractère innovant et la population concernée par ce traitement, sa mise à disposition s'est accompagnée d'un suivi renforcé de pharmacovigilance sur le territoire national. Il s'agit du premier rapport de synthèse des données de pharmacovigilance.

Les principales données de pharmacovigilance nationales analysées retrouvent une grande majorité de notifications concernant la survenue d'infection à VRS, de sévérité variable suivant les cas (positivité à un test VRS, bronchiolite avec hospitalisation, jusqu'à des mesures de réanimation avec intubation-ventilation mécanique). Certaines observations sont rapportées dans le cadre d'études en conditions de vie réelle. La plupart des cas décrivent néanmoins une infection à VRS maîtrisée et il n'y a pas d'évolution fatale directement imputable à l'infection à VRS. Une évaluation pertinente du critère d'efficacité de Beyfortus® et des cas d'inefficacité ne peut se faire qu'au travers d'études de pharmaco-épidémiologie ; c'est une limite de la notification spontanée. Les premiers résultats des études épidémiologiques d'utilisation de Beyfortus® en condition de vie réelle suggèrent une efficacité comparable à ce qui a été identifié initialement dans les études cliniques. Les données actualisées et avec analyse finale sont attendues pour confirmer ces résultats.

Dans cette enquête nationale de pharmacovigilance, 3 signaux potentiels de pharmacovigilance ont été identifiés :

- Un risque d'AVC, signal de force faible (il s'agit en effet d'un cas isolé et le risque d'AVC est par ailleurs décrit en périnatalité) mais d'intensité sévère,
- Un risque d'affections respiratoires, signal de force modérée et de risque sévère de type dyspnée, désaturation, détresse respiratoire dont la chronologie est évocatrice d'un lien avec l'injection de Beyfortus® (délai de survenue court, évolution favorable) pouvant être compatible avec de l'immunogénicité post-injection. La question d'un risque majoré chez le nouveau-né ou le nourrisson prématuré ou à susceptibilité cardiovasculaire sous-jacente reste sans réponse à ce jour,
- Un risque d'Episode d'Hypotonie-Hyporéactivité, baisse de prise alimentaire, troubles gastro-intestinaux, syndrome grippal qui peut également être assimilé à de l'immunogénicité post-injection, signal de force modérée et de risque faible.

Les risques attendus de réaction cutanée, de réaction au site d'injection, de fièvre, ont été retrouvés dans ce suivi, sans nouveau signal en termes de sévérité. A noter toutefois qu'une demande d'extension d'indication est en cours d'évaluation européenne, chez les enfants de moins de 24 mois qui restent vulnérables à une maladie grave due au VRS au cours de leur deuxième saison de VRS. Il serait prévu une administration d'une dose de 200mg pour leur seconde saison épidémique du VRS. Dans ce contexte de réexposition, **un risque de réaction d'hypersensibilité / allergique dont des réactions cutanées peut être suspecté et nécessitera d'être surveillé.**

Malgré l'absence de données dans la littérature, de signaux dans ce rapport ou dans les données internationales, **la survenue d'éventuels nouveaux cas de mort subite reste étroitement surveillée.**

Par ailleurs, les sociétés savantes avaient considéré la place de Beyfortus® par rapport au vaccin contre le VRS chez la femme enceinte (ayant eu une AMM récemment) et dont l'objectif est une immunisation passive par voie placentaire ; elles considèrent que chez le nouveau-né prématuré, cette stratégie de prévention pourrait ne pas être suffisante en raison d'un transfert transplacentaire des anticorps de la mère au fœtus plus faible. Le nirsévimab pourrait être préconisé en rattrapage dans cette situation. Il est donc attendu une utilisation future du nirsévimab constante.

Enfin, il est relevé plusieurs erreurs médicamenteuses avec administration d'une dose plus élevée, ainsi qu'un risque de mésusage avec utilisation de Beyfortus® hors recommandations, tel que déjà observé au niveau international. Ces deux situations, mésusage et erreurs médicamenteuses nécessitent une vigilance particulière lors de l'utilisation, malgré l'absence de conséquences cliniques identifiées à ce jour.

A l'issue de ce premier rapport d'enquête de pharmacovigilance, étant donné :

- Les 3 signaux identifiés : AVC, dyspnée, détresse respiratoire, désaturation post-injection et immunogénicité post-injection,
 - L'extension d'indication en cours d'évaluation,
 - Des incertitudes sur un éventuel risque de réaction d'hypersensibilité qui résulterait d'une réexposition,
- Le CRPV de Nice propose une **poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance** de Beyfortus® avec une modification du champ de l'enquête.

Le champ de l'enquête proposé prendra toujours en compte la totalité des effets indésirables pouvant être rapportés sous nirsévimab, notamment les événements indésirables à surveiller (mort subite du nourrisson, thrombopénies / pétéchies, anaphylaxie), les signaux potentiels (AVC, EHH, immunogénicité post injection), les situations de mésusage et d'EM mais **en reconsidérant la méthodologie d'analyse des cas d'inefficacités** / infection à VRS : sur ce dernier point, une évaluation des caractéristiques ne pouvant être menée que par des études complémentaires de pharmaco-épidémiologie l'enquête nationale de pharmacovigilance **se concentrera sur les cas d'inefficacité d'intérêt**.

VIII. ANNEXES

➤ **Résumé des caractéristiques du produit du princeps et Notice patient (dernière date de mise à jour : 06/12/2023)**

Le RCP et la notice sont issus du site Internet de l'EMA (médicament enregistré en procédure centralisée. Ils sont disponibles en français en suivant le lien suivant https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf)

➤ **Références bibliographiques**

- Agence européenne des médicaments. Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie. Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Résumé des caractéristiques du produit. Amsterdam: AEM; 2022 https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231201161202/anx_161202_fr.pdf
- Buxeraud J, Faure S. Le nirsévimab (Beyfortus®), en prévention de la bronchiolite. Actualités Pharmaceutiques, Vol 62, Issue 631, December 2023, 10-12
- Cantais A et al. First RSV epidemic with nirsevimab. Older children than previous epidemics, even when hospitalized J Med Virol . 2024 Feb;96(2):e29483. [First RSV epidemic with nirsevimab. Older children than previous epidemics, even when hospitalized - Cantais - 2024 - Journal of Medical Virology - Wiley Online Library](https://doi.org/10.1093/jmiv/96.2.e29483)
- Chabrier S., Vuilletot C., Kossorotoff M., Hussoni B. Réalités pédiatriques, le dossier Neurologie # 187_Septembre 2014 http://www.cnravcenfant.fr/AVC_Phase_Aigue/Causes/R%C3%A9alit%C3%A9%20p%C3%A9diatrique%20187%20sept%202014.pdf
- DGS urgent N°2023_14 du 24/08/2023 « Prévention médicamenteuse des bronchiolites à VRS à partir de septembre » https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2023-14_-_traitement_preventif_vrs.pdf
- DGS-Urgent N°2023-19 du 26 septembre 2023 « Priorisation temporaire des patients à immuniser » https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_-19_mise_a_disposition_beyfortus.pdf
- Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, Kaiser F, Cohen R, Piquier D, Felter CT, Vassilouthis NC, Jin J, Bangert M, Mari K, Nteene R, Wague S, Roberts M, Tissières P, Royal S, Faust SN; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
- Epiphare : Utilisation de Beyfortus® en ville lors de la première campagne de prévention <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/utilisation-beyfortus/>
- Haute Autorité de Santé. Beyfortus 50 et 100mg, solution injectable en seringue préremplie. Primo-inscription. Avis de la Commission de la transparence du 19 juillet 2023. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2023 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456502/fr/beyfortus-19072023-avis-ct20356
- Heidi L. Moline et al. Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024 Weekly / March 7, 2024 / 73(9);209–214 [Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024 | MMWR \(cdc.gov\)](https://doi.org/10.1093/mmwr/73.9.209)
- Infovac, 31 janvier 2024 <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-1-janvier-2024>
- Institut Pasteur, Avril 2024 Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-efficacite-du-beyfortusr-prevention-cas-graves>
- Kossorotoff M., Dinomais M., Chabrier S. Accident vasculaire cérébral ischémique chez l'enfant. La Revue du Praticien 2021, 71(1);75-8 <https://www.larevuedupraticien.fr/article/accident-vasculaire-cerebral-ischemique-chez-lenfant>
- Santé Publique France : Mort subite du nourrisson <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/mort-inattendue-du-nourrisson/le-syndrome/> et https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/17_10_2013_MIN_Briand_Huchet_CNNSE_par_6.pdf

- Santé Publique France, 28 Avril 2024 : Bronchiolite : deux études françaises démontrent l'efficacité du Beyfortus® dans la prévention des cas graves et la réduction des hospitalisations chez les nourrissons <https://www.santepubliquefrance.fr/presse/2024/bronchiolite-deux-etudes-francaises-demonstrent-l-efficacite-du-beyfortus-R-dans-la-prevention-des-cas-graves-et-la-reduction-des-hospitalisations>
- Sonia Ares-Gómez S et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. Lancet Infect Dis . 2024 Apr 30:S1473-3099(24)00215-9. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1473309924002159?via%3Dihub>