

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

RAPPORT D'EXPERTISE N°2

BEYFORTUS®
Nirsévimab
LABORATOIRE
SANOFI

Référence de l'enquête	E_PV-2023-00984
Date d'ouverture de l'enquête	16/05/2023
CRPV rapporteur	CRPV de Nice
Nom de l'expert rapporteur *	[REDACTED]
CRPV relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur *	[REDACTED]
Nom du ou des laboratoires	SANOFI
Période couverte par le rapport	01/05/2024 – 28/02/2025

Pas de conflit d'intérêt

Table des matières

I.	Introduction	6
II.	Généralités sur Beyfortus® (nirsévimab)	7
A.	Données de pharmacodynamie	7
B.	Données pharmacocinétiques	9
C.	Population cible, indication(s) et posologie	10
D.	Avis de la HAS	11
E.	Recommandations des sociétés savantes et autres recommandations.....	12
F.	Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire	13
III.	Contexte/Objectifs/Périmètres	15
IV.	Méthodes.....	15
A.	Données issues des bases de PV.....	15
B.	Données du laboratoire :	16
C.	Données de la littérature :.....	16
D.	Autres (si applicable : Eudravigilance, Vigilyze, etc...) :	16
V.	Résultats	17
A.	Données en France	17
1)	Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/05/2024 au 28/02/2025	17
	Tableau 1 : Données sur les cas reçus	17
	Logigramme 1 : Nombre de cas reçus et analysés.....	18
2)	Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 01/05/2024 au 28/02/2025	19
	Graph 1 : Répartition des cas de la BNPV par atteintes d'organe	19
a)	Mort subite du nourrisson	19
b)	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	19
c)	Affections gastro-intestinales	20
d)	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	20
e)	Affections du système nerveux.....	21
f)	Troubles généraux et anomalies au site d'administration	21
g)	Affections cardiovasculaires	22
h)	Affections hématologiques	22
i)	Lésions, intoxications et complications d'interventions.....	22
j)	Affections des reins et des voies urinaires	23
k)	Infections et infestations	23
l)	Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites	23

3) Cas marquants	23
4) Analyse détaillée.....	24
a) Exposition et estimation de l'incidence de survenue d'un effet indésirable	24
Graphe 2 : Ventes mensuelles de Beyfortus® en secteur hospitalier et en ville	24
b) Analyse et commentaires sur les cas rapportés :	25
c) DAS de la BNPV	27
Tableau 2 : Liste des Signaux identifiés de la DAS dans la BNPV	29
d) Signaux identifiés :	29
B. Données au niveau mondial	30
1) Données générales du dernier PSUR	30
2) Données générales de VigilYZe® ou d'Eudravigilance.....	31
Graphe 3 et Tableau 3 : Répartition mondiale des cas internationaux hors France enregistrés dans VigilYZe®	31
Graphe 4 et Tableau 4 : Répartition des cas par âge.....	32
Graphe 5 et Tableau 5 : Répartition des cas par atteintes d'organe.....	33
Graphe 6 et Tableau 6 : Principaux effets indésirables rapportés (N=756).....	34
Graphe 7 : Nombre de cas par gravité.....	36
Graphe 8 et Tableau 7 : Répartition des cas graves par critère de gravité	36
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).....	38
VI. Discussion des résultats.....	38
VII. Conclusions du CRPV rapporteur.....	40
VIII. ANNEXES	41

ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
AG : Age Gestationnel
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AR : anti-régurgitation
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 anticorps monoclonal dirigé contre le Virus Respiratoire Syncytial (VRS) mis à disposition en France en septembre 2023. Il est indiqué chez les nouveau-nés et les nourrissons durant leur 1^{ère} saison épidémique à raison d'une administration unique de 50mg pour les nourrissons <5kg ou de 100mg pour ceux ≥5kg. Une extension d'indication a été octroyée en 2024 pour les enfants vulnérables vis-à-vis du VRS durant leur 2^{ème} saison épidémique avec une seconde dose unique de 200mg. Etant donné son caractère innovant, la population concernée et la campagne d'immunisation mise en place sur le territoire, il a été décidé d'une enquête nationale de pharmacovigilance dès 2023. L'évaluation des données de pharmacovigilance sur la 1^{ère} année de suivi a permis d'identifier 3 signaux potentiels de pharmacovigilance dont deux signaux modérés en lien avec des réactions post-injection : affections respiratoires (type dyspnée, désaturation, pause respiratoire) et affections systémiques (type syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie) et un signal faible d'accident vasculaire cérébral suite à la notification d'un cas isolé. Dans ce contexte, il a été décidé de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance sur une évaluation de l'ensemble des données. Il avait également été convenu de limiter l'analyse des cas d'inefficacité/ bronchiolites à VRS aux cas les plus pertinents, compte-tenu des limites de leur évaluation en notification spontanée.

2- Méthode

L'ensemble des observations de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du Laboratoire exploitant transmises entre le 01/05/2024 et le 28/02/2025 ont été évaluées. Une requête hebdomadaire était effectuée avec analyse intermédiaire du CRPV réalisée mi-janvier 2025. Ce second rapport annuel de synthèse sur les données de la BNPV comporte également 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).

3- Principaux résultats et discussion

Un total de 240 cas (560 évènements indésirables) dont 125 graves a été analysé ; 82 cas BNPV dont 54 graves et 158 cas laboratoire dont 71 graves. Une très grande majorité de cas (138/240, 57.5%) concerne des inefficacités / bronchiolites à VRS, de gravité variable suivant les cas mais sans évolution fatale. Il n'y a pas de facteur de risque identifié dans les cas d'inefficacité. L'analyse des cas d'infections à VRS est limitée en notification spontanée mais les données d'études en vie réelle confirment l'efficacité de ce traitement. Il n'y a pas eu de cas de mort subite ou de décès rapporté sur la période de suivi. Il n'y a pas de nouveau cas d'AVC ; le signal potentiel faible précédemment identifié n'est donc pas renforcé. Quelques cas de troubles respiratoires hors contexte de bronchiolite sont rapportés ; le signal d'apnée a été identifié comme un risque potentiel par l'Europe. Enfin, le signal sur les épisodes d'hypotonie hyporéactivité n'est pas confirmé au niveau européen ; 2 nouveaux cas d'hypotonie hyporéactivité sont déclarés, pouvant relever d'une immunogénicité post injection. Deux cas d'entéropathie et 2 cas de masse intestinale et sang dans les selles sont considérés comme des évènements indésirables sous surveillance. Il n'y a pas eu de réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité immédiate directement attribuable au nirsévimab notamment chez des enfants réexposés en seconde saison épidémique.

Parmi les autres cas analysés, des réactions attendues au site d'injection et des réactions cutanées ont à nouveau été rapportées. Enfin, encore de nombreux cas décrivent des situations d'erreurs médicamenteuses diverses pouvant être le reflet de la multiplicité des situations (doses différentes suivant le poids et la saison épidémique, déploiement de la vaccination contre le VRS chez la femme enceinte), mais sans conséquence clinique dans la plupart d'entre eux. Il n'y a pas de nouveau signal identifié.

4- Conclusions

Il ne ressort pas de l'analyse de cette 2^{ème} période d'enquête nationale de pharmacovigilance de nouveau signal ou de préoccupation majeure de pharmacovigilance. Il persiste un signal sur un risque de trouble respiratoire (notamment apnée) en cours d'évaluation au niveau européen ainsi qu'un signal sur une immunogénicité post-injection non confirmé à ce jour. Le signal potentiel faible d'AVC, en l'absence de nouveau cas, ne se renforce pas. Une interrogation sur un risque d'entéropathie est soulevée ; en raison de facteurs confondants et de l'absence de données mondiales en ce sens ou dans la littérature, il ne relève pas d'un signal mais est considéré comme un évènement indésirable à surveiller.

Devant un recul encore insuffisant en termes de pharmacovigilance dans les conditions réelles d'utilisation et de déploiement concomitant du vaccin chez la femme enceinte, il est proposé de poursuivre l'enquête nationale de pharmacovigilance. Pour les cas de bronchiolite, seuls ceux avec mise en jeu du pronostic vital voire décès seront analysés.

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 1 ^{ère} saison de circulation du VRS - Les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur 2 ^{ème} 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 30/10/2024, AMM dans 50 pays

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 capsidie 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, 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

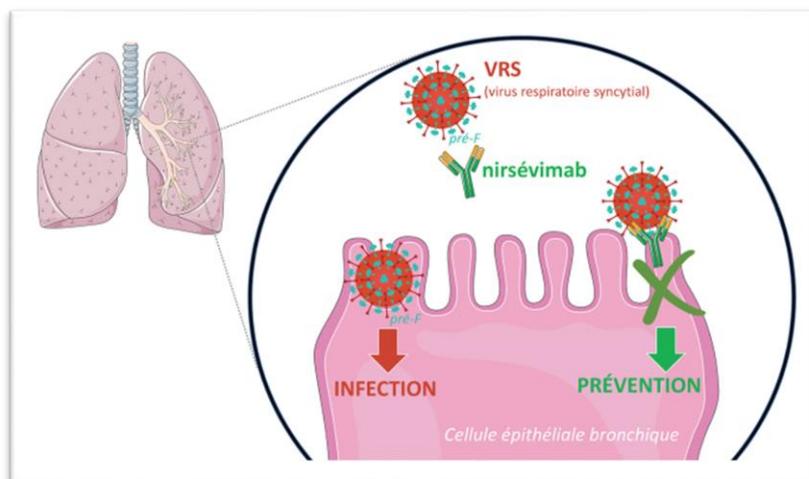
Structure, mécanisme d'action

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

Efficacité au cours de la 1^{ère} saison épidémique

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 broncho-pulmonaire 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.

Le taux d'évènements IVRI VRS PCM au cours de la deuxième saison (du jour 361 au jour 510 après l'administration) étaient similaires dans les deux groupes de traitement [19 (1,0 %) dans le groupe nirsévimab et 10 (1,0 %) dans le groupe placebo].

Efficacité au cours de la 2^{ème} saison épidémique

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 hémodynamiquement significative âgés de ≤ 24 mois au cours de leur première ou deuxième saison d'épidémie à VRS, est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les études D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) sur la base de l'exposition pharmacocinétique. 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. Il n'y a pas eu de cas d'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration au cours de la deuxième saison d'épidémie à VRS.

La tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab ont également été évaluées au cours d'une étude multicentrique, en ouvert, non contrôlée, à dose unique (étude MUSIC [Phase II]) chez des nourrissons et des enfants immunodéprimés âgés de ≤ 24 mois. L'efficacité chez 100 nourrissons et enfants immunodéprimés ≤ 24 mois ayant reçu la dose recommandée de nirsévimab est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab au cours des études D5290C00003 et MELODY sur la base de l'exposition pharmacocinétique. Il n'y a pas eu de cas d'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration.

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, MEDLEY et MUSIC, 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 40 sujets du groupe nirsévimab atteints d'une IVRI VRS PCM présentaient un isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab.

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 84 %.

Le volume central et périphérique estimé de distribution du nirsévimab était respectivement de 216 mL et de 261 mL pour un nourrisson pesant 5 kg. Le volume de distribution augmente avec le poids.

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1k 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 3,342mL/jour pour un nourrisson pesant 5 kg. **Sa demi-vie terminale était d'environ 71 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 au cours de leur 1^{ère} saison à VRS et une dose de 200 mg en injection IM pour les enfants au cours de leur 2^{ème} saison d'épidémie à VRS.

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.

Au cours de l'étude MUSIC, 75 % (72/96) des nourrissons/enfants immunodéprimés au cours de leur 1^{ère} ou 2^{ème} saison d'épidémie à VRS, ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS. En excluant 14 enfants présentant une clairance accrue du nirsévimab, 87 % (71/82) ont atteint des expositions au nirsévimab associées à une protection contre le VRS.

Populations particulières

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'impact d'une 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 donc pas avoir de conséquence sur sa clairance. Cependant, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée au cours des études cliniques chez un sujet atteint d'un syndrome néphrotique.

La principale voie d'élimination des anticorps 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. Cependant, chez certains sujets souffrant d'une maladie hépatique chronique pouvant être associée à une perte de protéines, une augmentation de la clairance du nirsévimab a été observée au cours des études cliniques.

Aucune influence significative de la maladie pulmonaire chronique ou de la cardiopathie congénitale sur la pharmacocinétique du nirsévimab n'a été observée. Les concentrations sériques au jour 151 dans l'étude MEDLEY étaient comparables à celles de l'étude MELODY.

Chez les enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (étude MEDLEY) et ceux qui sont immunodéprimés (étude MUSIC), qui ont reçu 200 mg de nirsévimab au cours de leur 2^{ème} saison d'épidémie à VRS, les expositions sériques au nirsévimab étaient légèrement plus élevées avec un chevauchement substantiel par rapport à celles observées dans l'étude MELODY.

C. Population cible, indication(s) et posologie

Population cible :

La population cible est estimée à 725 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année au maximum (incluant la population éligible et non éligible au palivizumab). Cependant, cette population est vraisemblablement plus restreinte en raison de l'utilisation du vaccin Abrysvo® pendant la grossesse. Les nombre de nourrissons dont les mères recevront le vaccin Abrysvo® pendant la grossesse et non éligibles au Beyfortus® est en effet difficilement évaluable.

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.**
 - Les enfants **jusqu'à l'âge de 24 mois** qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS
- Beyfortus® doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

Posologie

Pour la 1^{ère} saison épidémique, 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.**

Chez les nourrissons dont le poids est compris entre 1,0 kg et 1,6 kg : La posologie est basée sur une extrapolation, aucune donnée clinique n'est disponible.

Chez les nourrissons de moins de 1 kg : l'administration du traitement est susceptible d'entraîner une exposition plus élevée que chez les nourrissons pesant plus de 1 kg : Les bénéfices et les risques du nirsévimab doivent être soigneusement évalués.

Chez les enfants extrêmement prématurés âgés de moins de 8 semaines (âge gestationnel [AG] < 29 semaines) : les données disponibles sont limitées.

Chez les nourrissons dont l'âge post-ménstruel (âge gestationnel à la naissance + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines : il n'y a pas de données cliniques disponibles.

Pour la 2^{ème} saison épidémique chez les enfants vulnérables à une infection sévère due au VRS, la dose recommandée est une dose unique de 200mg administrée en 2 injections par voie IM idéalement avant le début de la saison d'épidémie à VRS.

La sécurité et l'efficacité du nirsévimab chez les enfants âgés de 2 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

D. Avis de la HAS

La Commission de Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a rendu un avis sur Beyfortus® **le 19 juillet 2023 puis le 23 Octobre 2024** suite à l'extension d'indication en 2^{ème} saison épidémique chez l'enfant vulnérable à une infection sévère due au VRS.

A la date d'évaluation, en plus des mesures d'hygiène, il existe deux autres traitements médicamenteux préventifs d'une infection à VRS; le palivizumab (Synagis®), disponible depuis 1999 et le vaccin Abrysvo®, disponible depuis septembre 2024 en France.

Le palivizumab est également 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 ≤ 35 SA, ayant une pathologie de type dysplasie broncho-pulmonaire ou une cardiopathie congénitale). Il nécessite d'être administré 1 fois par mois pendant la période épidémique à VRS.

Abrysvo® est un vaccin bivalent, recombinant du VRS. Il est indiqué pour la protection passive contre la maladie des voies respiratoires inférieures causée par le VRS chez les nourrissons de la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois à la suite de l'immunisation de la mère pendant la grossesse uniquement entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée. La saison épidémique 2024-2025 pour le VRS est donc la première saison épidémique pour le déploiement de Abrysvo®.

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

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 et MUSIC), 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, ainsi que les enfants jusqu'à l'âge de 24 mois qui demeurent vulnérables à une infection sévère due au VRS au cours de leur deuxième saison de circulation du VRS.

Il est attendu un impact supplémentaire sur la morbidité et/ou sur le parcours de soins et de vie des patients traités (la longue demi-vie du nirsévimab permettant une durée de protection d'au moins 5 mois, avec une administration avant le début de la saison d'épidémie à VRS, à l'aide d'une dose unique par voie intramusculaire). L'impact sur la réduction de la durée d'hospitalisation, de transfert en unité de soins intensifs ou en réanimation et de la mortalité reste à ce jour à démontrer dans les études cliniques. En conséquence, Beyfortus® 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 et deuxième saison de circulation du VRS (nouveau-nés ou nourrissons à risque d'élévé d'infection à VRS dans ce dernier cas). Pour :

- Nouveau-nés et nourrissons à risque élevé d'infection à VRS (**population éligible au Synagis®**) :
 - o **SMR modéré,**
 - o **ASMR IV** (amélioration mineure du service médical rendu)

- o Population cible estimée : 6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année
- o Taux de remboursement proposé : 30 %.
- 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 %.

Impact de santé publique :

Cette spécialité est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique.

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.

Il n'y a pas eu de nouveau communiqué de ces sociétés savantes sur le sujet depuis.

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

« DGS-URGENT N°2024_18 du 03/10/2024 MODALITES DE MISE EN ŒUVRE DE LA CAMPAGNE D'IMMUNISATION DES NOUVEAU-NES CONTRE LES INFECTIONS A VIRUS RESPIRATOIRE SYNCYTIAL (VRS) « Modalité de mise œuvre de l'immunisation active des nourrissons par l'anticorps monoclonal (Beyfortus®). La population éligible pour la saison 2024-2025 est la suivante : - Tous les nourrissons nés à partir du 1er janvier 2024 pour la métropole, la Guyane, la Martinique, Saint-Martin et Saint-Barthélemy ; - A partir du 1er février 2024 pour la Réunion et la Guadeloupe - Et à partir du 15 mars 2024 pour Mayotte.

Disponibilité : le médicament Beyfortus® est d'ores et déjà disponible dans les officines en ville, notamment pour les enfants nés entre le 1er janvier 2024 et le 15 septembre 2024. De plus, une immunisation par Beyfortus® est proposée dans les établissements de santé aux nourrissons nés depuis le 15 septembre 2024.

Prescription du médicament et administration : Seuls les médecins et les sages-femmes peuvent prescrire et administrer le médicament Beyfortus®. Les infirmiers peuvent administrer le médicament sur prescription médicale. La vaccination maternelle contre le VRS et l'immunisation du nourrisson par un traitement préventif (Synagis® ou Beyfortus®) sont deux stratégies possibles de prévention des infections à VRS du nourrisson. Il appartient aux parents, informés par les professionnels de santé, de décider de la stratégie qui leur convient le mieux, afin de protéger leur enfant ».

- « DGS-URGENT N°2024_19 du 15/10/2024 PRÉPARATION HIVERNALE FACE AUX INFECTIONS RESPIRATOIRES AIGUËS (IRA) POUR LA SAISON 2024-2025: « ... Les outils de prévention des infections à VRS chez les nourrissons. Les modalités de mise en œuvre de la campagne d'immunisation du nouveau-né contre les infections à VRS ont été communiquées dans le DGS-URGENTn°2024-18 en date du 03 octobre 2024... »

- « DGS-URGENT N°2025_03 du 28/01/2025 FIN DE LA CAMPAGNE D'IMMUNISATION DES NOUVEAU-NES ET NOURRISSONS CONTRE LE VRS: « ... la date de la fin de campagne d'immunisation contre le VRS pour la saison 2024-2025 est fixée au 31 janvier 2025 pour l'ensemble des territoires (à l'exception de Mayotte). Au-delà de cette date, la circulation du VRS ne justifie plus l'utilisation des traitements

de prévention susmentionnés pour l'ensemble des publics ciblés dans les avis de la Haute autorité de santé... »

A noter, le calendrier vaccinal 2024 s'est doté d'un chapitre sur les infections à VRS en exposant la stratégie vaccinale préventive. Il y est également fait référence à l'utilisation possible de l'immunisation passive par des Ac monoclonaux, palivizumab et nirsévimab.

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

Palivizumab

Le seul traitement 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.

Vaccin du virus respiratoire syncytial bivalent, recombinant (Abrysvo®)

Depuis la mise à disposition du nirsévimab, l'arsenal thérapeutique préventif s'est enrichi d'un vaccin préventif à administrer pendant la grossesse en vue d'une immunisation passive de leur enfant à naître. Les principaux effets indésirables identifiés sont ceux liés habituellement à toute vaccination : réactions au site de vaccination, céphalée, myalgie, plus rarement des risques d'hypersensibilité, syndrome de Guillain-Barré.

Nirsévimab :

Etudes cliniques

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 nirsévimab 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 nirsévimab (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.

RCP

Ainsi, le RCP de Beyfortus® précise les risques de réactions au site d'injection, fièvre, éruptions cutanées (papuleux, maculopapuleux) et d'hypersensibilité. 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, 2/40 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. Dans les études MELODY, MEDLEY et MUSIC, aucun sujet atteint d'une IVRI causée par le VRS nécessitant une prise en charge médicale n'a présenté d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab.

PGR

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

Résumé du PGR de Beyfortus®, version 2 du 19 avril 2023

Important identified risks	None
Important potential risks	None
Missing information	None

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 palivizumab (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.

Le nirsévimab (Beyfortus®) est un 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, permet une administration unique au début de la saison de circulation du VRS.

Depuis 2024, un vaccin bivalent recombinant Abrysvo® a été mis à disposition pour prévenir les infections à VRS. Il est administré aux femmes enceintes entre 32 et 36 semaines d'aménorrhée pour protéger les nourrissons en immunisation passive contre le VRS dès la naissance jusqu'à l'âge de 6 mois.

Dans le cadre de la mise à disposition de Beyfortus® 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 son impact en termes de Santé Publique, 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, initialement sans périmètre restreint. Un premier rapport de synthèse des données de pharmacovigilance a été rendu suite à la première année de mise à disposition. Trois signaux potentiels de pharmacovigilance avaient été identifiés : AVC, dyspnée/ détresse respiratoire/ désaturation post-injection et immunogénicité post-injection. Par ailleurs, des interrogations ont été soulevées quant à un risque de réaction d'hypersensibilité chez les enfants qui seraient réexposés à Beyfortus® au cours de leur 2^{ème} saison épidémique pour le VRS. Le risque d'erreur médicamenteuse (notamment de dose, de double exposition Beyfortus®-Abrysvo®) a aussi été évoqué. Il a donc été décidé d'une poursuite de cette enquête nationale de pharmacovigilance sur l'ensemble des effets indésirables médicamenteux rapportés mais avec une limite toutefois concernant les éventuels cas de bronchiolite-inefficacité. Pour ces derniers, l'évaluation est restreinte aux cas d'intérêt par manque de pertinence des données de notification spontanée sur ce point spécifique.

IV Méthodes

Le CRPV de Nice (rapporteur) doit analyser toutes les 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 une synthèse intermédiaire selon un format simplifié, à fournir mi-janvier 2025, incluant les données de pharmacovigilance des premiers mois de la campagne. Cette synthèse devait reprendre et présenter une analyse des données de la BNPV et des faits marquants et, le cas échéant, des 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 30 avril 2025.

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 hebdomadaire 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 VO supérieure ou égale au 01/05/2024 ;
- 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.

Une interrogation de la BNPV a également été réalisée par l'ANSM pour récapituler l'ensemble des cas dont la date de saisie initiale était entre le 01/05/2024 et le 28/02/2025 ; les fichiers *line listings* et fiches denses ont été transmis.

- Les cas marquants et erreurs médicamenteuses marquantes impliquant Beyfortus® remontant à l'ANSM sont systématiquement transmis aux CRPVs 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 28/02/2025.

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 : Eudravigilance, Vigilyze, etc...) :

- Une Détection Automatisée de Signal (DAS) par l'ANSM au 03/03/2025 a été transmise au CRPV de Nice pour analyse en vue du rapport de synthèse annuel.
- Les données de vente au 28/02/2025 ont été transmises par l'ANSM
- 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.
- 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

V Résultats

A. Données en France

1) Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/05/2024 au 28/02/2025

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	82	158	240
Nombre de cas exclus de l'analyse	/	/	
Nombre de doublons	/	Déjà extraits	/
Nombre de cas analysés	82	158	240
~ cas médicalement confirmé	78	145	223
~ cas non médicalement confirmé	4	13	17
• Nombre de cas graves	54	71	125
• Nombre de cas de décès	0	0	0
• Nombre d'EI	215	345	560
• Nombre d'EI graves	149	168	317
• Nombre d'EI inattendus graves***	18*	161**	179
Patient			
~ Age moyen à la date d'effet ± écart type	86.8 +/- 88.3 jours	NP	NA
~ Age moyen à la date d'injection ± écart type	58.6 +/- 76.9 jours	10.2 +/- 12.7 jours	NA
0 - 1 mois	40	26	66
2-3 mois	17	27	44
3-6 mois	11	26	37
6-12 mois	9	31	40
>1A	0	14	14
Donnée manquante	5	34	39
Prématurité	6	NP	NA
Grand Prématurité	4		
A terme	72		
~ Sexe			
<i>Masculin</i>	37	48	85
<i>Féminin</i>	42	50	92
<i>Inconnu</i>	3	60	63

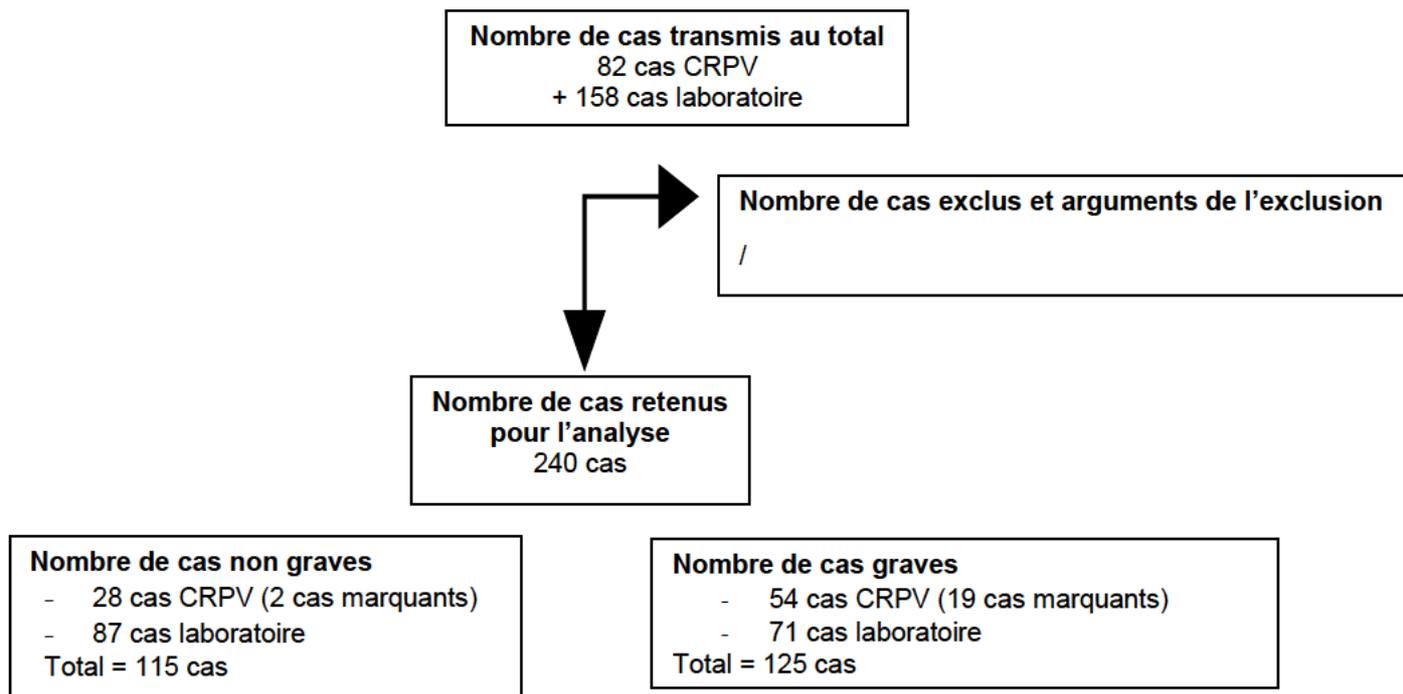
NP = non précisé; NA = non attribuable

*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 de la « Listedness » par rapport au Company Core Data Sheet. Il n'est pas attendu de différence avec le RCP actuel de Beyfortus®.

***Il a été considéré qu'une inefficacité / infection à VRS était un EI attendu.

Logigramme 1 : Nombre de cas reçus et analysés



2) Présentation qualitative des cas notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 01/05/2024 au 28/02/2025

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.

Graphe 1 : Répartition des cas de la BNPV par atteintes d'organe



NB : certains cas ont été comptabilisés dans plusieurs atteintes d'organes

a) Mort subite du nourrisson

Pas de cas rapporté sur la période étudiée

Pour rappel, il y avait eu 3 cas déclarés dont 2 cas marquants rapportés dans le premier rapport d'évaluation (■■■■■, ■■■■■, ■■■■■).

b) Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Désaturations, détresse respiratoire, dyspnée. Les cas comptabilisés sont hors cas de bronchiolite / inefficacité

- CRPV : 4 cas dont 2 graves, 1 cas marquant (■■■■■, ■■■■■, ■■■■■, ■■■■■)

Plusieurs épisodes de désaturation à 94% avec O2 dépendance à 24h de l'administration de Beyfortus® 50mg chez un enfant à ■■ jour de vie ayant une polyglobulie, avec évolution favorable (Grave, ■■■■■, cas marquant)

Le second cas grave est rapporté chez un enfant né prématurément qui a présenté 2 jours après injection une désaturation avec oxygénorequérance ainsi qu'un ballonnement abdominal. A noter, la présence d'un ballonnement et de selles liquides quelques jours avant (Grave, ■■■■■).

Les 2 autres cas, non graves, décrivent des difficultés respiratoires (respiration difficile, embarras respiratoire) associés à plusieurs symptômes dont irritabilité, fatigue, "n'était pas dans son assiette", fièvre, perte d'appétit chez 2 enfants de ■■ mois avec un délai de survenue de 24 à 48h après injection.

- Laboratoire : 1 cas grave (██████████)

Il s'agit d'un cas très peu documenté de désaturation et d'hypotonie après injection de Beyfortus® en seconde saison épidémique chez un enfant dont le sexe et l'âge ne sont pas précisés. Le délai de survenue et l'évolution ne sont pas précisés non plus (██████████).

Pour rappel, le premier rapport de synthèse comportait 7 cas dont 6 graves.

c) Affections gastro-intestinales

Masse intestinale, sang dans les selles, selles glaireuses, gastroentéropathie

- CRPV : 5 cas, tous graves, dont 2 cas marquants (██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████)

Masse intestinale chez un enfant de ███ mois survenue 4 jours après l'injection de Beyfortus® avec comportement inhabituel, hurlements, pâleur, légère hypotonie, spontanément résolutifs. Doute sur une invagination intestinale de résolution spontanée. A noter, une vaccination conjointe par Rotarix®, Hexyon® et Vaxneuvance® (Grave, ██████████)

Sang dans les selles chez un enfant de ███ jours dans les 24 heures suivant l'injection ; 2 épisodes dans la journée du lendemain. Pas d'entérocolite, bilan infectieux négatif et évolution spontanément favorable (Grave, ██████████)

Gastroentéropathie : 2 cas chez des enfants de ███ mois, prématurés (prématurité et grande prématurité) respectivement à 2 et 3 jours de l'injection. Le premier enfant avec une grande prématurité (██████████), maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire, anémie du prématuré, ictère néonatal a présenté 3 jours après injection un inconfort abdominal. Echographie en faveur d'une entéropathie. Evolution spontanément favorable (Grave, ██████████, cas marquant). Le second enfant avec une prématurité a présenté 2 jours après injection une désaturation avec oxygénorequérance ainsi qu'un ballonnement abdominal. A noter, la présence d'un ballonnement et de selles liquides quelques jours avant (Grave, ██████████, cas marquant).

Selles glaireuses chez un enfant de ███ mois, survenues 3 jours après l'injection. Coproculture négative. Evolution spontanément favorable (Grave, ██████████)

- Laboratoire : 4 cas graves (██████████, ██████████, ██████████, ██████████)
Les 4 cas graves rapportent des troubles digestifs au cours d'une bronchiolite à VRS (vomissements, diarrhée)

Pour rappel, le premier rapport de synthèse comportait 4 cas dont 2 graves (rectorragie, ulcération buccale, vomissement, diarrhée).

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

Eruptions cutanées

- CRPV : 3 cas dont 1 grave (██████████, ██████████, ██████████)

Choc anaphylactique avec éruption, vomissement et gêne respiratoire 20 minutes après avoir donné du lait en poudre pour nourrissons et 7 à 8h après injection, chez un enfant ayant un RCIU et une naissance à ███ SA (grossesse gémellaire). L'enfant avait du lait en poudre pour prématuré jusque-là. Frère jumeau RAS. Tachycardie, marbrures, œdèmes des oreilles. Injection d'adrénaline puis évolution favorable (Grave, ██████████)

Erythèmes : 2 cas non graves chez des enfants de ███ jours et de ███ mois respectivement 4h et 1 minute après injection. Dans un cas, la réaction a démarré au site d'injection puis s'est généralisée avant de régresser en 15 minutes (██████████, ██████████).

- Laboratoire : 2 cas graves (██████████, ██████████)
Il s'agit d'un cas de rougeur cutanée et d'un cas de sécheresse cutanée dans un contexte de bronchiolite à VRS.

Pour rappel, le premier rapport de synthèse comportait 3 cas graves et 4 cas non graves (érythrodermie vésiculo-papuleuse, éruption maculopapuleuse, érythème roséoliforme papuleux, éruption, pétéchie, anaphylaxie).

e) Affections du système nerveux

Hypotonie, nystagmus, révulsion oculaire

- CRPV : 4 cas dont 3 graves (██████████, ██████████, ██████████, ██████████)

Hypotonie : 2 cas. Légère hypotonie avec comportement inhabituel, hurlements, pâleur, dans un contexte de troubles digestifs (masse intestinale déjà décrit dans les troubles gastro-intestinaux) chez un enfant de █ mois 4 jours après l'injection de Beyfortus®, spontanément résolutifs. Vaccination conjointe par Rotarix®, Hexyon® et Vaxneuvance® (Grave, ██████████)

Le second cas décrit une hypotonie avec contracture faciale, dyspnée, révulsion, pâleur, perte de connaissance dans les secondes suivant l'injection chez un enfant de █ mois avec évolution spontanément favorable (Grave, ██████████).

Nystagmus chez un enfant de █ jours dans les 24 heures suivant l'injection avec mouvements oculaires anormaux et perte de contact. Bilan complet réalisé sans particularité. Evolution spontanément favorable (Grave, ██████████).

Révulsion oculaire chez un enfant de █ jours 2 minutes après l'injection avec résolution spontanée en quelques secondes (██████████)

- Laboratoire : 4 cas graves (██████████, ██████████, ██████████, ██████████)

Un cas de convulsion hémiclonique, deux cas de somnolence (excessive) et un cas d'hypotonie en contexte de bronchiolite à VRS

Pour rappel, le premier rapport de synthèse comportait 3 cas graves (AVC, hypotonie).

f) Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre, réactions au site d'injection, immunogénicité post injection

- CRPV : 6 cas dont 1 grave (██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████, ██████████)

Fièvre chez un enfant de █ jours, 5 jours après injection, favorable en 3 jours (Grave, ██████████)

3 cas de réaction systémique post injection chez un enfant de █ mois avec fièvre, perte d'appétit, conjonctivite, embarras respiratoire (déjà discuté dans les troubles respiratoires, ██████████) et baisse de tonus musculaire et de l'appétit, trouble sommeil, fièvre importante chez un enfant de █ mois dans les 2 jours après injection (██████████) et fièvre, tachypnée, pâleur, malaise, respiration difficile chez un enfant de █ mois dans les 2 jours après injection (déjà discuté dans les troubles respiratoires, ██████████)

Réactions au site d'injection avec éruption et induration chez un enfant de █ mois dans les 24 heures suivant l'injection (██████████), plaque rouge en ponctiforme dans les 24 heures suivant l'injection chez un enfant de █ mois ayant par ailleurs une mucoviscidose (██████████)

- Laboratoire : 32 cas dont 24 avec critères de gravité

Les cas décrivent des effets généraux dans une condition de bronchiolite ou d'inefficacité (31/32 cas) : fièvre, syndrome grippal, frissons, asthénie, inefficacité. Le dernier cas est un cas non grave de douleur au point d'injection (██████████)

Pour rappel, 12 cas dont 5 graves étaient décrits dans le premier rapport d'évaluation (réactions au site d'injection, syndrome grippal)

g) Affections cardiovasculaires

Tachycardie supraventriculaire, rythme idioventriculaire accéléré

- CRPV : 1 cas grave (Grave, [REDACTED])

Tachycardie supraventriculaire, rythme idioventriculaire accéléré 2 jours après l'injection chez un enfant de [REDACTED] jours ayant une [REDACTED] un canal atrioventriculaire, une hypothyroïdie congénitale. Accès de tachycardie le soir de l'injection. Tachycardie supraventriculaire, signes respiratoire 48 heures plus tard avec nécessité de furosémide, Aldactone® et O2. Le lendemain, nouvelles tachycardies : administration d'adénosine et arrêt lévothyroxine, puis amiodarone

- Laboratoire : 2 cas graves ([REDACTED], [REDACTED]) ; il s'agit là encore de cas survenant au cours d'une bronchiolite à VRS : extrémités froides, cyanose.

Pas de cas rapporté dans le premier rapport d'évaluation

h) Affections hématologiques

Thrombopénie

- CRPV : 1 cas grave (Grave, [REDACTED])

Thrombopénie avec infection et éruption cutanée 2 jours après injection chez un enfant de [REDACTED] jours. Mise sous antibiothérapie et résolution. Pas de germe identifié.

- Laboratoire : Aucun cas

Pas de cas rapporté dans le premier rapport d'évaluation

i) Lésions, intoxications et complications d'interventions

Erreurs Médicamenteuses (EM)

- CRPV : 8 cas non graves dont 1 seul avec effet indésirable (troubles du sommeil la nuit suivant la seconde injection)

Il s'agit encore une fois dans une grande majorité des cas d'une dose de 100mg (administrée en 1 fois ou en 2 fois dans des délais variant de 1 à 31 jours entre les 2 injections) chez des enfants de poids <5kg ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]). Un cas est survenu chez un enfant ayant des morbidités ([REDACTED]) mais l'enfant n'a présenté aucun effet indésirable.

Un cas rapporte une injection de Abrysvo® à la mère puis de Beyfortus® à l'enfant ([REDACTED]) sans conséquence clinique.

- Laboratoire : 65 cas dont 6 graves ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED], [REDACTED])

Les cas rapportent de façon quasi exclusive des erreurs médicamenteuses en lien avec la dose mais sans facteur de sévérité car pas de conséquence clinique (pas d'effet indésirable) :

- o 100mg au lieu de 50mg chez un enfant dont le poids est <5kg (29 cas dont 1 grave),
- o 50mg chez un enfant dont le poids est >5kg (11 cas),
- o 50 ou 100mg au lieu de 200mg en seconde saison épidémique (6 cas)
- o 200mg au lieu de 100mg (1 cas)
- o Administration en 2^{ème} saison épidémique mais hors AMM ou en booster (5 cas dont 3 graves, notamment chez un enfant de [REDACTED] mois pour toux)
- o Posologie incorrecte NP (1 cas)
- o Administration chez l'adulte (6 cas : 2 chez une femme enceinte, 4 chez des adultes de 35 à 79 ans),
- o Administration par voie IV (2 cas graves)
- o Problème de conservation (4 cas)

Dans le premier rapport d'évaluation, 8 cas d'erreur médicamenteuse étaient rapportés (administration de double dose) et 2 utilisations hors recommandations.

j) Affections des reins et des voies urinaires

Pas de cas rapporté sur la période

Pour rappel, 1 cas grave d'arrêt de la diurèse dans le premier rapport d'évaluation

k) Infections et infestations

Trois cas graves laboratoire rapportent une infection grippale dont 2 conjointes à un VRS (██████████, ██████████, ██████████)

Pour rappel, 1 cas grave de pyélonéphrite dans le premier rapport

l) Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Bronchiolites / inefficacités médicamenteuses graves :

- CRPV : 56 cas dont 43 graves. Sept mises à jour de cas graves ont également été transmises.

A noter, plusieurs clusters de cas d'inefficacités qui correspondent à des études d'efficacité locales et de rattrapage de ces cas. Parmi eux, le cas ██████████ décrit un enfant de █ mois qui a un antécédent d'atrésie des voies biliaires et qui a présenté une bronchiolite à VRS sur contage familial 20 jours après l'injection. L'évolution a été favorable après 3 jours d'hospitalisation sous lunettes d'O₂ et sonde nasogastrique (SNG).

Le délai de survenue varie de quelques jours à 4 mois ; la médiane se situe autour de 1 mois.

La période maximale de survenue des cas se situe en décembre. Cela correspond bien évidemment au pic d'épidémie de VRS.

Pour 7 cas, le délai de survenue n'est pas précisé (ils sont donc ininterprétables) et pour 6 cas le lien de causalité est discutable car le délai de survenue est trop court (comme figurant dans le dernier rapport 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**).

Critères de gravité : il s'agit pour une très grande majorité des cas d'une hospitalisation pour surveillance, mise sous oxygène, SNG. Très peu de soins de réanimation et aucun cas fatal en lien avec une bronchiolite n'est rapporté.

L'évolution, quand elle est connue, est favorable. Pas de séquelle relevée dans cette synthèse.

- Laboratoire : 82 cas dont 66 graves : il s'agit quasi exclusivement de cas de bronchiolites à VRS. Deux cas sont associés à une grippe, 2 cas mentionnent juste « bronchiolite » sans précision. Il n'y a pas de cas fatal rapporté ni de facteur de risque identifié.

Pour rappel, 122 cas graves de bronchiolites / inefficacités médicamenteuses (78 cas CRPV et 44 cas laboratoires) et 25 cas non graves (13 cas CRPV et 12 cas laboratoire) étaient évalués dans le premier rapport d'évaluation.

3) Cas marquants

Au total, 3 cas marquants ont été adressés à l'ANSM durant cette seconde période d'évaluation. Les cas sont discutés dans chaque paragraphe spécifique aux effets indésirables, dans l'analyse détaillée (Chapitre 4 plus bas). Il s'agit de :

- Désaturation en oxygène : Plusieurs épisodes de désaturation à 94% avec O₂ dépendance à 24h de l'administration de Beyfortus® 50mg chez un enfant à █ jour de vie ayant une polyglobulie, avec évolution favorable (Grave, ██████████)
- Gastroentéropathie : 2 cas chez des enfants de █ mois, prématurés (prématurité et grande prématurité) respectivement à 2 et 3 jours de l'injection. Le premier enfant avec une grande prématurité (██████████SA), maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire, anémie du prématuré, ictère néonatal a présenté 3 jours après injection un inconfort abdominal. Echographie en faveur d'une entéropathie. Evolution spontanément favorable (Grave, ██████████). Le second enfant né prématurément a présenté 2 jours après injection une désaturation avec oxygénorequérance ainsi qu'un ballonnement abdominal. A noter, la présence d'un ballonnement et de selles liquides quelques jours avant (Grave, ██████████).

Un signal sur le risque de trouble respiratoire a déjà été identifié dans la première évaluation des données de pharmacovigilance de cette enquête nationale.

Concernant les cas d'entéropathies, il s'agit des premiers cas rapportés. Il s'agit de cas dont :

- La chronologie est compatible, avec un délai de survenue à 3 jours de l'injection et une évolution finalement spontanément résolutive

- La sémiologie ne permet pas d'exclure un lien, bien que les enfants concernés soient prématurés (il existe une immaturité digestive à prendre en compte en tant que facteur confondant). Au moment de l'injection, les enfants n'auraient pas encore atteint l'âge et le poids de maturité. Il s'agit d'une étiologie alternative ou d'un facteur de risque d'entérocolite, à surveiller.
- La bibliographie ne retrouve pas, à ce jour, de cas similaire aussi bien dans les données nationales que dans Vigilyze® ou dans la littérature. Nous avons cependant encore peu de recul international. A considérer néanmoins comme un événement indésirable à surveiller.

4) Analyse détaillée

a) Exposition et estimation de l'incidence de survenue d'un effet indésirable

Une estimation de l'exposition est effectuée à partir des chiffres de vente des données du GERS (source : ANSM).

Les données de vente de Beyfortus® (ville + hôpital) pour l'année 2024 et début d'année 2025 (soit environ [REDACTED] flacons à 50mg et [REDACTED] flacons à 100 mg).

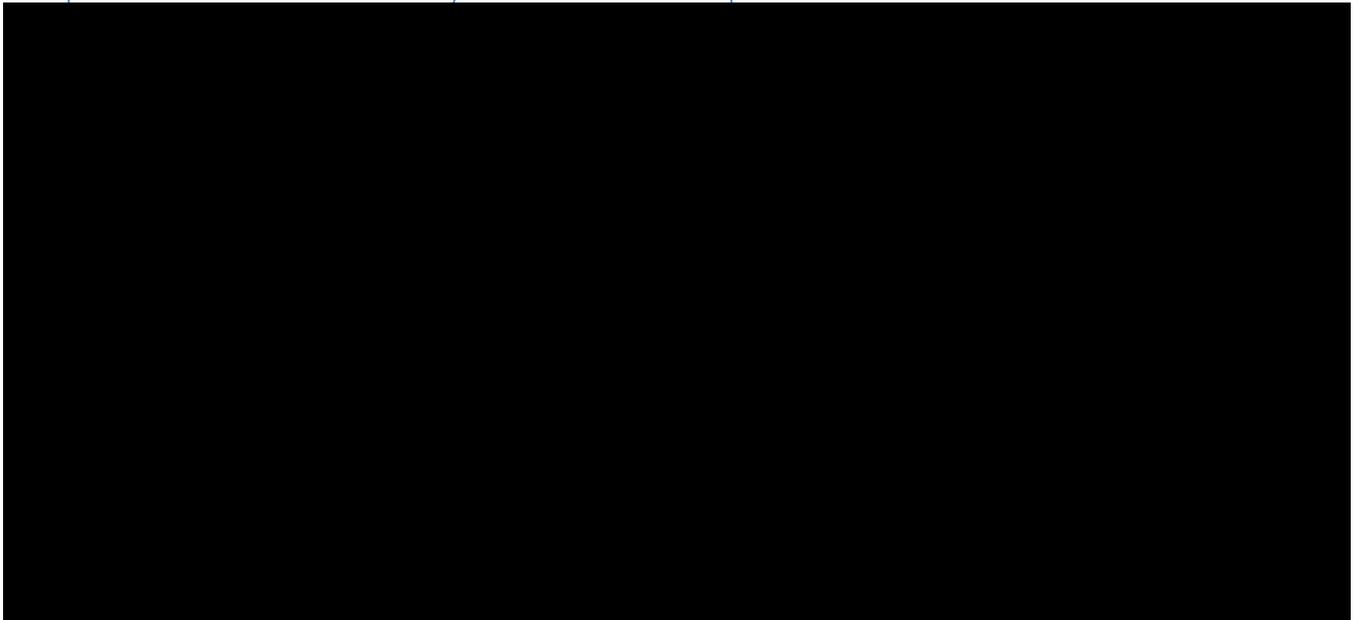
Ventes mensuelles de Beyfortus® en secteur hospitalier



Ventes mensuelles de Beyfortus® en ville



Graph 2 : Ventes mensuelles de Beyfortus® en secteur hospitalier et en ville



Le laboratoire a été questionné sur l'estimation de l'exposition à Beyfortus® sur la période. L'application Margin Consolidated (MARCO) est utilisée par ce dernier pour le suivi des données de ventes post-commercialisation depuis décembre 2019. L'application MARCO collecte les données mensuellement.

Du 1^{er} mai 2024 au 28 février 2025, environ [REDACTED] doses de Beyfortus® ont été distribuées dans le monde, dont [REDACTED] en France.

En données cumulées, de septembre 2023 jusqu'au 28 février 2025, [REDACTED] doses ont été distribuées dans le monde, dont [REDACTED] en France.

Les données d'exposition en France varient donc considérablement, de [REDACTED] à [REDACTED] sur la période évaluée suivant les sources de données (GERS ou laboratoire via l'application MARO).

Sachant qu'un enfant reçoit dans la très grande majorité des cas une seule injection (hors erreur avec double administration ou injection sur la seconde saison épidémique, ce qui devrait représenter très peu de situations), cela fait donc un total de 240 cas pour [REDACTED] à [REDACTED] doses, soit une estimation du taux de notification de [REDACTED] à [REDACTED] cas pour 1000 enfants traités. Pour rappel, l'incidence était estimée à [REDACTED] cas notifiés pour 1000 enfants exposés dans le précédent rapport, en utilisant le même calcul. Bien évidemment, ce chiffre est difficilement interprétable, compte tenu, entre autres, qu'il s'agit de chiffres de notifications et qu'il n'y a pas de donnée directe sur le nombre effectif d'enfants ayant reçu l'injection.

Les chiffres reflétant l'estimation de l'exposition mois par mois sont le reflet des campagnes d'immunisation préventive rythmées par les saisons épidémiques. Il est clairement relevé une chute des ventes hors saison épidémique. Il est également relevé une immunisation réalisée essentiellement en ville.

b) Analyse et commentaires sur les cas rapportés :

Mort subite du nourrisson

Pas de cas rapporté sur la période étudiée

Dans la première analyse, 3 cas étaient rapportés dont 2 marquants. Il n'y a donc pas de signal sur un risque de mort subite à ce jour dans les données nationales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Cinq nouveaux cas de trouble respiratoire (3 graves dont 1 cas marquant) s'ajoutent aux 7 cas précédemment rapportés. Le délai de survenue dans les 5 cas (quand précisé, de quelques heures à 2 jours après l'administration de Beyfortus®) est compatible avec une responsabilité de ce dernier. L'ensemble de ces cas est compatible avec une réaction d'immunogénicité post injection (chronologie et sémiologie compatibles).

Dans un cas, l'enfant est né prématuré, dans un second cas, l'enfant a une polyglobulie de naissance. Il n'y a pas de facteur de risque identifié, mais la prématurité reste une situation potentiellement à risque, par analogie avec la vaccination.

Le cas rapporté par le laboratoire aurait pu présenter un intérêt en ce sens qu'il s'agit d'un cas de réexposition (seconde dose lors de la seconde saison hivernale) avec désaturation et hypotonie. Toutefois il n'est pas précisé le contexte médical de l'enfant (facteur de risque de survenue d'une hypotonie / désaturation ?), le délai, ou encore s'il s'agit d'un contexte d'hypersensibilité. Ce cas n'est donc pas évaluable en l'état.

Affections gastro-intestinales

Neuf cas (tous graves, dont 2 cas marquants) viennent s'ajouter aux 4 cas de la période précédente.

Un cas pourrait être évocateur d'une invagination intestinale. Facteur confondant : co-vaccinations dont Rotarix®.

Concernant les cas d'entéropathies, il s'agit des premiers cas rapportés. Il s'agit de cas dont la chronologie est compatible, avec un délai de survenue à 3 jours de l'injection et une évolution finalement spontanément résolutive. Par ailleurs, la sémiologie ne permet pas d'exclure un lien, bien que les enfants concernés soient prématurés (il existe une immaturité digestive à prendre en compte en tant que facteur confondant). Au moment de l'injection, les enfants n'ont pas encore atteint l'âge et le poids de maturité. Il s'agit d'une étiologie alternative ou d'un facteur de risque d'entérocolite. Enfin, la bibliographie ne retrouve pas, à ce jour, de cas similaire aussi

bien dans les données nationales que dans Vigilyze® ou dans la littérature. Nous avons cependant encore peu de recul international. A considérer néanmoins comme un événement indésirable à surveiller.

Les 4 cas rapportés par le laboratoire n'ont que peu d'intérêt car il s'agit de troubles digestifs dans un contexte de bronchiolite à VRS.

Les manifestations de troubles digestifs en données cumulées restent variées (diarrhée, vomissement, rectorragie, ulcération buccale sur la première période ; gastroentéropathie, masse intestinale, sang dans les selles sur cette période).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Cinq cas sont rapportés (3 cas graves) ; 1 cas de choc anaphylactique, 2 cas de réaction érythémateuse, 1 rougeur et 1 sécheresse cutanée.

Sur le plan chronologique, le cas d'anaphylaxie est plus probablement à mettre en lien avec la prise de lait pour prématuré contenant des hydrolysats partiels de protéines de lait de vache.

Il n'y a pas de cas de réaction d'hypersensibilité suite à une seconde exposition chez des enfants dans le cadre d'une seconde saison épidémique.

Les deux autres cas sont des effets attendus et le délai de survenue est très suggestif d'une réaction en lien avec l'injection. Pas de signal identifié.

Les cas rapportés par le laboratoire sont peu pertinents car concernent une rougeur et une sécheresse cutanée survenant dans un contexte de bronchiolite à VRS.

Un total de 10 cas de réactions cutanées et d'hypersensibilité sont rapportées en données cumulées. Là encore, les manifestations sont variées, pour certains cas le lien avec Beyfortus® est douteux et ne suggèrent pas d'une entité ou d'un signal particulier.

Affections du système nerveux

Quatre cas (3 cas graves) ont été rapportés ; 2 hypotonies, 1 nystagmus et une révulsion oculaire.

Les deux cas d'hypotonie et les cas de nystagmus et de révulsion oculaire surviennent dans un contexte +/- immédiat après injection, suggérant un lien avec l'injection. Le signal initial sur le risque d'AVC n'est pas renforcé. Une interrogation persiste quant à un risque d'hypotonie post injection.

Les cas transmis par le laboratoire sont peu pertinents car ne concernent que des effets neurologiques divers qui sont survenus dans un contexte de bronchiolite à VRS.

Pas de nouveau signal par ailleurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

6 cas CRPV (dont 1 grave) et 32 cas Laboratoire (dont 24 graves) sont rapportés ; il s'agit pour les cas du CRPV de réactions au site d'injection pour majorité et de syndromes pseudo grippaux, qui viennent s'ajouter aux 4 cas de réactions au site d'administration et 5 cas de réactions systémiques rapportés dans le premier rapport. Les cas décrivent des effets indésirables qui sont attendus et résultent d'une réaction après immunisation ou après injection : réaction locale au site d'injection, syndromes pseudo grippaux. Il n'y a pas de critère de sévérité particulier ni de facteur de risque identifié. A noter, les cas rapportés sont survenus quasi exclusivement chez des enfants ayant > 6 mois soulevant les hypothèses de coïncidence, lien avec la dose de Beyfortus® de 100mg ou encore de réaction plus importante / identifiée de par l'âge de l'enfant, chez qui il est plus facile d'identifier un comportement anormal.

Les cas rapportés par le laboratoire sont des effets généraux survenant au cours d'une bronchiolite à VRS. Ce sont des effets qui sont considérés comme attendus dans le cadre de l'infection, bien que non listés dans le RCP pour certains.

Pas de nouveau signal identifié.

Affections cardiovasculaires

Un cas isolé de tachycardie supraventriculaire et de trouble idioventriculaire accéléré chez un enfant ayant par ailleurs des facteurs confondants et qui ne constitue pas un signal de pharmacovigilance.

Les 2 cas rapportés par le laboratoire sont non pertinents car survenant dans un contexte de bronchiolite (cyanose, extrémités froides).

Affections hématologiques

Un cas isolé de thrombopénie avec éruption cutanée dans un contexte potentiellement infectieux et qui ne constitue pas un signal de pharmacovigilance.

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Un total de 8 erreurs médicamenteuses est rapporté par les CRPV et 65 par le laboratoire sur cette période, toutes quasi exclusivement sans critère de gravité. 1 cas est associé à un trouble du sommeil.

Les cas rapportent pour l'essentiel une erreur d'administration avec une seconde dose administrée, un sous dosage administré, une erreur de dose en seconde saison épidémique.

A noter, une exposition in utero à Abrysvo® puis à Beyfortus® après naissance, 2 expositions chez des femmes enceintes, des administrations en dose de « boost » qui relèvent de mésusages.

Ces 73 cas s'ajoutent aux 11 cas d'EM ou de mésusage qui avaient été initialement déclarés dans la 1^{ère} période d'évaluation.

Comme dans la première analyse qui avait été présentée, il y a encore beaucoup de situations d'erreurs médicamenteuses avec notamment une double administration effectuée à l'enfant. Il n'y a pas de conséquence clinique associée à ces erreurs. Enfin, un premier cas d'erreur avec Abrysvo®, chez un enfant ayant reçu par la suite Beyfortus® et donc doublement immunisé. Pas d'effet indésirable rapporté non plus. Ce risque avait été déjà appréhendé avec suggestion de mettre à disposition des équipes soignantes / familles une mention dans le carnet de vaccination.

Plusieurs raisons peuvent être suggérées pour expliquer ces nombreuses erreurs et notamment :

Les différentes posologies recommandées suivant l'indication et le poids,

L'absence de présentation à 200mg disponible,

L'arrivée de vaccins pour la femme enceinte et pour l'adulte avec une information insuffisante sur ces vaccins,

Une traçabilité défailante de l'administration de Abrysvo®.

Même s'il n'y a pas de morbidité associée à ces différentes situations d'erreurs, celles-ci sont facilement évitables. Cela éviterait de générer de l'anxiété aux parents et soignants, ainsi que des surcoûts de santé.

Affections des reins et des voies urinaires

Pas de cas rapporté sur la période. Pas de signal.

Infections et infestations

Quelques cas d'infections autres que le VRS mais qui ne constituent pas un signal de pharmacovigilance tant sur leur nombre, leur nature, leur présentation ou encore leur évolution.

Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Au total, 138 cas de bronchiolites sont rapportés dont 109 cas avec critères de gravité. Il n'y a pas de cas fatal ni de facteur de risque identifié. A noter cependant, un enfant avec une atrésie des voies biliaires a présenté une bronchiolite à VRS 20 jours après l'injection de Beyfortus®. Le RCP précise un risque de baisse d'efficacité en cas de pathologie hépatique avec perte de protéines (« *Chez certains enfants immunodéprimés présentant des pathologies avec perte de protéines, une clairance élevée de nirsévimab a été observée au cours des études cliniques (voir rubrique 5.2), et le nirsévimab peut ne pas apporter le même niveau de protection chez ces individus* »). Le cas pourrait être compatible avec une baisse d'efficacité chez un enfant ayant potentiellement une perte de protéines (et donc une clairance de nirsévimab augmentée). Toutefois, le délai de survenue est trop court pour suggérer une diminution d'efficacité par augmentation de clairance (et donc par perte de durée d'efficacité).

Il n'y a aucun cas rapporté chez un enfant >1an qui serait survenu après une administration en contexte de seconde saison épidémique. Il n'y a pas non plus de donnée disponible dans ces cas pouvant suggérer l'émergence de résistance.

Pour rappel, un total de 148 cas de bronchiolite / inefficacités / infections à VRS avait été rapporté sur la première période.

Comme déjà présenté dans le premier rapport d'analyse de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur Beyfortus®, l'analyse des cas de bronchiolite à VRS est ininterprétable sans donnée sur la population exposée.

Par ailleurs, si l'inefficacité est définie par l'EMA par la survenue d'une infection à VRS à partir du 8^e jour après l'infection et jusqu'à 5 mois, cette définition ne permet pas de distinguer l'inefficacité partielle d'une inefficacité totale, puisqu'il est concevable qu'une immunisation par nirsévimab pourrait amoindrir une éventuelle sévérité d'infection à VRS.

c) DAS de la BNPV

La DAS issue de la BNPV et transmise par l'ANSM le 14/03/2025 retrouve 29 lignes de signaux potentiels. Il s'agit de données cumulées avec des lignes ayant déjà été évaluées dans le premier rapport.

Parmi ces 29 lignes :

- 3 EI de mort subite du nourrisson (cas rapportés sur la première période, pas de nouveau cas). 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 et à ce stade des connaissances, il n'est pas retenu en tant que signal.
- 5 EI d'hypotonie. Il s'agit effectivement de signal potentiel déjà identifié au cours de cette enquête, potentiellement en lien avec une immunogénicité post injection.
- Le cas d'accident vasculaire cérébral périnatal, déjà identifié comme un signal potentiel à suivre de par le caractère de gravité. Le cas reste isolé et il n'y a pas de nouveau cas dans cette nouvelle synthèse. Par conséquent, le signal n'est ni renforcé ni confirmé.
- 6 lignes de signaux liés à une erreur médicamenteuse (12EI). Ils sont déjà discutés dans le paragraphe concerné plus haut.
- 12 EI de fièvre. 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®
- 2 EI de « gonflement au site d'injection » qui sont des cas rapportés sur la première période, pas de cas sur cette période. 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.
- 6 lignes de signaux concernant des termes en lien avec une infection à VRS (total 309). Ils sont déjà discutés dans le paragraphe au-dessus
- 4 lignes de signaux (9 EI) en lien avec des troubles respiratoires (hypoxie, oxygène dépendance, SDRA, dyspnée), qui sont dans la majorité des cas en lien avec une bronchiolite.
- 3 lignes de signaux (4 EI) sont potentiellement en lien avec une infection (métapneumovirus, infection, rhinopharyngite).
- 1 signal de pâleur (4 EI), potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection ou à une bronchiolite à VRS
- 1 signal de pleurs (2 EI), potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection ou à une bronchiolite à VRS, et par ailleurs peu pertinent en termes de sévérité
- 1 signal d'anomalie de l'oculomotricité (2 EI), potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection
- 2 signaux de cas (EI) isolés de masse intestinale et de rythme idioventriculaire accéléré chez des enfants ayant par ailleurs des comorbidités. Ils ne constituent pas de signal, ni en termes de nombre d'EI, ni en termes de pertinence

Tableau 2 : Liste des Signaux identifiés de la DAS dans la BNPV

PT_NAME	HLT_NAME	COUNT
Inefficacité médicamenteuse	Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	134
Bronchiolite due au virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	58
Bronchiolite	Infections virales NCA	63
Test virus respiratoire syncytial positif	Identification et sérologie virale	29
Traitement par oxygène	Interventions thérapeutiques sur l'appareil respiratoire NCA	21
Infection par virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	4
Syndrome de mort subite du nourrisson	Décès et mort subite	3
Hypoxie néonatale	Hypoxies néonatales	3
Hypotonie	Tonicité musculaire anormale	5
Pâleur	Troubles vasculaires de localisation spécifique NCA	4
Dépendance à l'oxygénothérapie	Problèmes liés au handicap	2
Erreur de vaccination	Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit NCA	2
Fièvre	Troubles fébriles	12
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Oedèmes pulmonaires	3
Erreur de prescription de produit	Erreurs et problèmes de prescription du produit	3
Anomalie de l'oculomotricité	Troubles neuromusculaires oculaires	2
Administration d'une dose incorrecte	Erreurs et problèmes d'administration du produit	4
Rhinopharyngite	Infections des voies aériennes supérieures	2
Erreur de dose	Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit NCA	2
Gonflement au site d'injection	Réactions au site d'injection	2
Administration d'une posologie incorrecte	Erreurs et problèmes d'administration du produit	2
Erreur d'administration du produit	Erreurs et problèmes d'administration du produit	3
Pleurs	Signes et symptômes généraux NCA	2
Infection néonatale	Infections NCA	1
Dyspnée néonatale	Affections respiratoires du nouveau-né NCA	1
Bronchiolite à Metapneumovirus	Infections virales NCA	1
Rythme idioventriculaire accéléré	Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	1
Masse intestinale	Affections gastro-intestinales NCA	1
Accident vasculaire cérébral périnatal	Hémorragies du système nerveux central et accidents vasculaires cérébraux	1

d) Signaux identifiés :

Pas de nouveau signal de pharmacovigilance identifié sur la période.

Les 2 cas de gastroentéropathie ne constituent pas un signal dans cette enquête nationale de pharmacovigilance car des facteurs confondants sont présents. Nous considérons néanmoins qu'il s'agit d'un événement indésirable à surveiller.

Trois signaux potentiels avaient été identifiés sur la première période.

Le signal sur le risque d'AVC n'est pas confirmé à ce jour, en l'absence de nouveau cas.

Le signal d'hypotonie n'a pas été retenu par l'EMA, ni par le laboratoire. Il reste toutefois ouvert dans l'enquête nationale de pharmacovigilance car 2 cas supplémentaires sont rapportés sur cette période, potentiellement avec de la réactogénicité après injection.

Le signal de trouble respiratoire (désaturation, pause respiratoire, hypoventilation chez le nouveau-né prématuré et non prématuré) reste d'actualité.

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, une large majorité des doses a été distribuée aux USA, en France, en Espagne et en Allemagne.

1) Données générales du dernier PSUR

Un PSUR a été transmis le 28/01/2025 sur la durée de cette enquête nationale. Il s'agit du 4^{ème} PSUR, qui couvre la période du 01/05/2024 au 30/10/2024. Le rapport préliminaire d'évaluation a été transmis le 01/04/2025 et les commentaires des Etats membres transmis pour le 07/02/2025.

Beyfortus® a une AMM dans 50 pays au 30/10/2024 dont l'UE, la Grande Bretagne, le Canada, les USA.

L'exposition est estimée entre ■■■ et ■■■ millions de sujets après commercialisation soit une exposition cumulée estimée entre ■■■ et ■■■ millions de patients.

Un total de 187 effets indésirables a été rapporté (904 en données cumulées), dont 139 (606 en données cumulées) comportaient des critères de gravité.

Les principaux effets indésirables concernaient des infections (30%) avec essentiellement des cas de bronchiolites, des troubles généraux (27%) avec des inefficacités et des syndromes pseudo grippaux.

A noter que le nombre d'EI est moins important par rapport aux PSURs précédents suite à une modification de l'évaluation (sur inspection) ; il a été décidé que les erreurs médicamenteuses sans effet et les cas d'inefficacité ne justifient pas une notification spontanée ; ces dossiers ne sont donc plus comptabilisés dans le décompte des cas mais restent analysés dans le PSUR.

Le signal d'apnée dans un contexte de réaction post immunisation (dans les 48 heures) a été considéré comme risque potentiel sans caractère majeur et est suivi. Il n'y a pas de proposition de modification du RCP à ce stade de l'évaluation. Trois nouveaux cas dans les 48 heures suivant l'injection et hors contexte de bronchiolite ont été rapportés sur la période. Les enfants concernés avaient un antécédent de prématurité ou d'apnée.

Le signal de HHE (Episode d'hypotonie hyporéactivité) a été clos sans être retenu. Un total de 8 cas avait été identifié et évalué. Dans 4 cas, une étiologie alternative était retrouvée. Les 4 autres cas ont des critères discutables pour définir une HHE et pour 2 d'entre eux des facteurs de risques sont présents. Il n'y a donc pas de modification du RCP. Deux nouveaux cas (pâleur et pâleur avec cyanose), non graves, survenus dans les 24h suivant l'injection, sont rapportés sur la période. A noter cependant que le « RCP » américain comporte les termes de cyanose et d'hypotonie dans le paragraphe sur le risque de réaction d'hypersensibilité.

Il ne ressort pas de l'analyse de ce PSUR de nouveau signal.

Un total de 11 cas de décès (pas de nouveau cas sur la période) est rapporté dont 3 non valides. Les 8 cas valides ont des données insuffisantes pour estimer le lien de causalité de façon pertinente.

Un total de 6 cas de réaction cutanée sévère est rapporté (1 nouveau cas sur la période). Un enfant a présenté des ulcérations buccales et des symptômes généraux (toux, convulsions, syndrome grippal...) à 1 jour de l'injection de Beyfortus® coadministré avec plusieurs vaccins.

Pas de nouveau cas de thrombopénie rapporté (4 cas en données cumulées).

Pas de nouveau cas de réaction d'anaphylaxie mis à part le cas français survenu chez un enfant avec un délai de survenue plutôt suggestif d'un lien avec du lait maternisé à base de protéines de lait de vache. Deux cas de réaction d'hypersensibilité (survenue >48 heures) sont rapportés, mais le contexte est plutôt suggestif d'un lien avec une infection.

Le risque d'erreur médicamenteuse a été discuté. Le nombre de cas rapporté au niveau international (217 avec 233 « événements rapportés » mais 98% des cas sans effet indésirable) est moins important que sur les périodes précédentes. Les deux dosages disponibles ont une couleur différente et il ne ressort pas d'effet indésirable majeur en lien avec ces EM. A noter que des mesures « correctives » ont été déployées aux USA par le laboratoire. Il n'y a pas de mesure supplémentaire de réduction du risque proposée.

Le prochain PSUR sera livré dans 6 mois et les suivants avec un échéancier annuel.

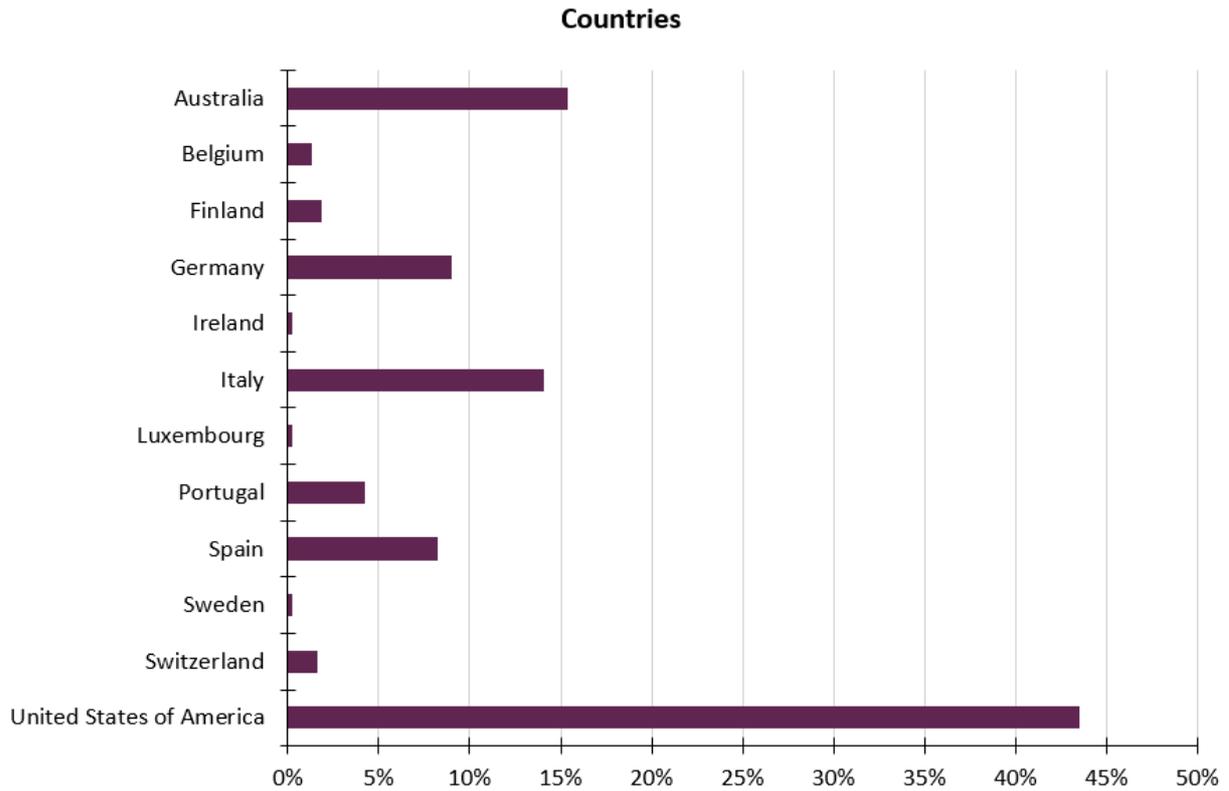
2) Données générales de VigiLyze® ou d'Eudravigilance

Le chapitre ci-dessous résume les principales données extraites de VigiLyze® concernant les cas internationaux hors France entre le 01/05/2024 et le 28/02/2025.

Nombre de cas internationaux hors France : 377

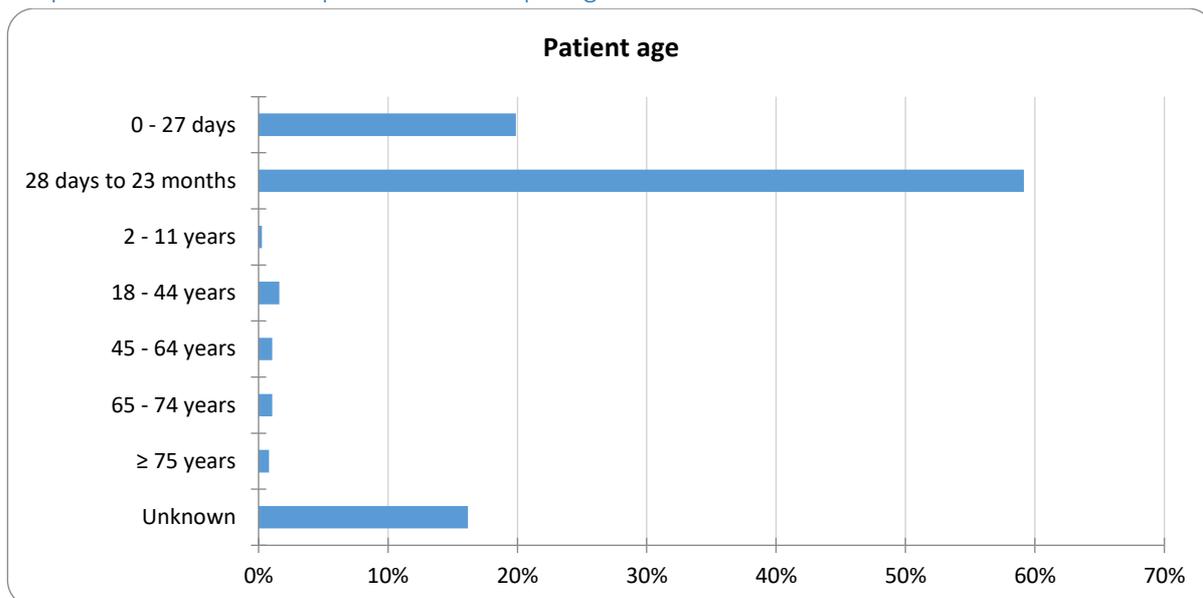
Nombre d'effets indésirables hors France : 756

Graphe 3 et Tableau 3 : Répartition mondiale des cas internationaux hors France enregistrés dans VigiLyze®.



Countries	Cour	Percentage
United States of America	164	43,5%
Australia	58	15,4%
Italy	53	14,1%
Germany	34	9,0%
Spain	31	8,2%
Portugal	16	4,2%
Finland	7	1,9%
Switzerland	6	1,6%
Belgium	5	1,3%
Ireland	1	0,3%
Luxembourg	1	0,3%
Sweden	1	0,3%

Graph 4 et Tableau 4 : Répartition des cas par âge

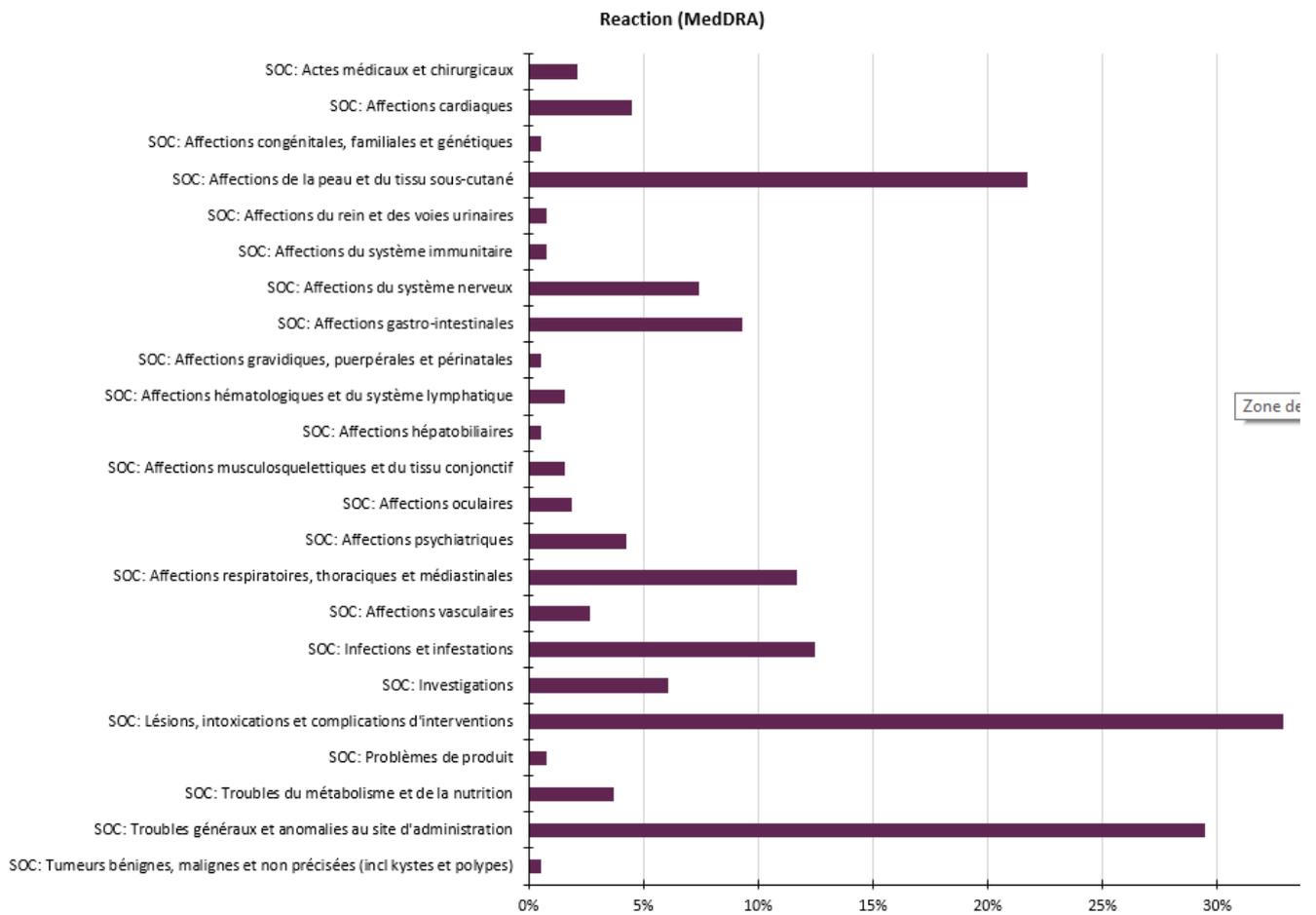


Patient age	Count	Percentage
0 - 27 days	75	19,9%
28 days to 23 months	223	59,2%
2 - 11 years	1	0,3%
18 - 44 years	6	1,6%
45 - 64 years	4	1,1%
65 - 74 years	4	1,1%
≥ 75 years	3	0,8%
Unknown	61	16,2%

En s'intéressant aux enfants >1an (donc ceux susceptibles d'avoir eu une seconde injection de Beyfortus®), un total de 13 enfants âgés de 12 à 24 mois ont fait l'objet d'une observation de pharmacovigilance. Parmi les 17 termes codés pour ces 13 observations, sont retrouvés :

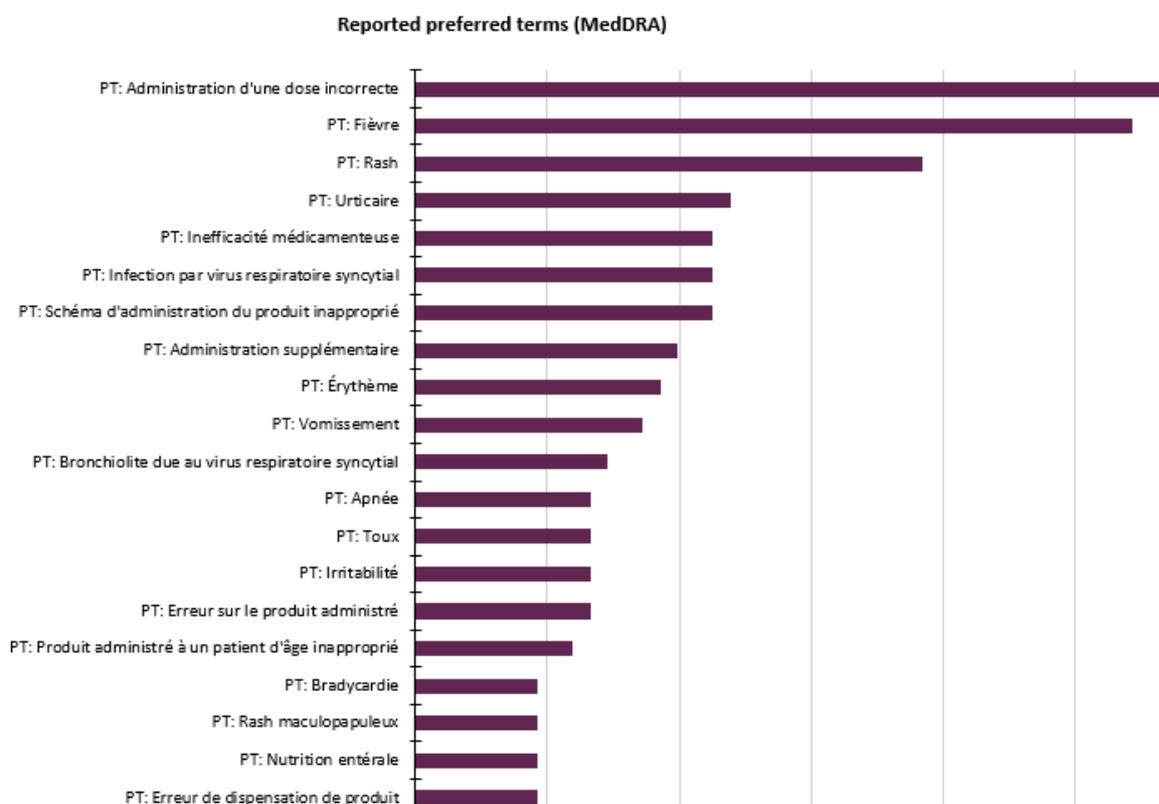
- 7 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable
- 5 cas d'éruption cutanée : urticaire, érythème, éruption maculopapuleuse
- De façon isolée, infection, comportement anormal, myoclonie avec fièvre, bronchiolite. Enfin, un cas d'arrêt cardiorespiratoire fatal.

Graphe 5 et Tableau 5 : Répartition des cas par atteintes d'organe



Reaction (MedDRA)	Count	Percentage
SOC: Lésions, intoxications et complications d'interventions	124	32,9%
SOC: Troubles généraux et anomalies au site d'administration	111	29,4%
SOC: Affections de la peau et du tissu sous-cutané	82	21,8%
SOC: Infections et infestations	47	12,5%
SOC: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	44	11,7%
SOC: Affections gastro-intestinales	35	9,3%
SOC: Affections du système nerveux	28	7,4%
SOC: Investigations	23	6,1%
SOC: Affections cardiaques	17	4,5%
SOC: Affections psychiatriques	16	4,2%
SOC: Troubles du métabolisme et de la nutrition	14	3,7%
SOC: Affections vasculaires	10	2,7%
SOC: Actes médicaux et chirurgicaux	8	2,1%
SOC: Affections oculaires	7	1,9%
SOC: Affections hématologiques et du système lymphatique	6	1,6%
SOC: Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	6	1,6%
SOC: Affections du rein et des voies urinaires	3	0,8%
SOC: Affections du système immunitaire	3	0,8%
SOC: Problèmes de produit	3	0,8%
SOC: Affections congénitales, familiales et génétiques	2	0,5%
SOC: Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	2	0,5%
SOC: Affections hépatobiliaires	2	0,5%
SOC: Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes	2	0,5%

Graph 6 et Tableau 6 : Principaux effets indésirables rapportés (N=756)



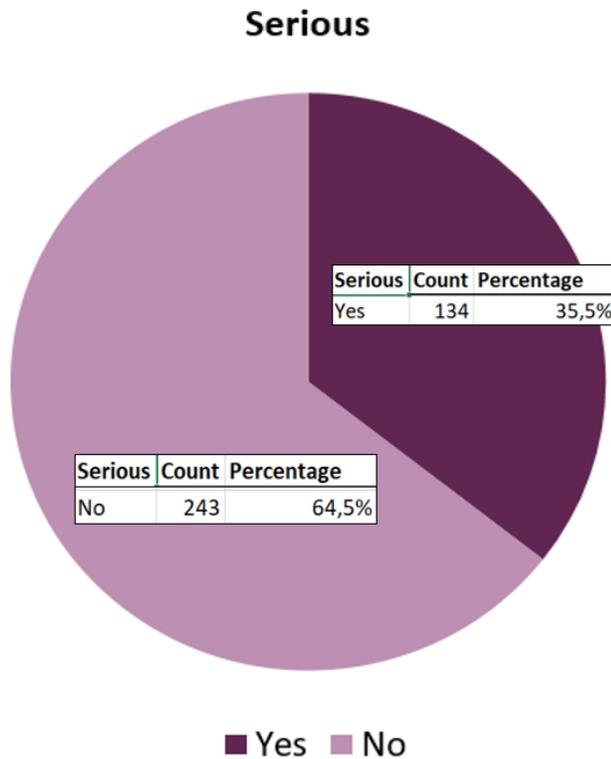
Reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Administration d'une dose incorrecte	43	11,4%
PT: Fièvre	41	10,9%
PT: Rash	29	7,7%
PT: Urticaire	18	4,8%
PT: Inefficacité médicamenteuse	17	4,5%
PT: Infection par virus respiratoire syncytial	17	4,5%
PT: Schéma d'administration du produit inapproprié	17	4,5%
PT: Administration supplémentaire	15	4,0%
PT: Érythème	14	3,7%
PT: Vomissement	13	3,4%
PT: Bronchiolite due au virus respiratoire syncytial	11	2,9%
PT: Apnée	10	2,7%
PT: Toux	10	2,7%
PT: Irritabilité	10	2,7%
PT: Erreur sur le produit administré	10	2,7%
PT: Produit administré à un patient d'âge inapproprié	9	2,4%
PT: Bradycardie	7	1,9%
PT: Rash maculopapuleux	7	1,9%
PT: Nutrition entérale	7	1,9%
PT: Erreur de dispensation de produit	7	1,9%
PT: Pleurs	6	1,6%
PT: Émission de selles sanglantes	6	1,6%
PT: Léthargie	6	1,6%
PT: Convulsion	6	1,6%
PT: Hypophagie	6	1,6%
PT: Erreur de vaccination	6	1,6%
PT: Erreur de stockage de produit	6	1,6%
PT: Fatigue	5	1,3%
PT: Érythème au site d'injection	5	1,3%
PT: Pâleur	5	1,3%
PT: Rash érythémateux	5	1,3%
PT: Nutrition du nourrisson insuffisante	5	1,3%
PT: Surdosage accidentel	4	1,1%
PT: Diarrhée	4	1,1%
PT: Dyspnée	4	1,1%
PT: Hypoxie	4	1,1%
PT: Induration au site d'injection	4	1,1%
PT: Saturation en oxygène diminuée	4	1,1%
PT: Rash papuleux	4	1,1%
PT: Rhinite	4	1,1%

Les principaux événements rapportés concernent

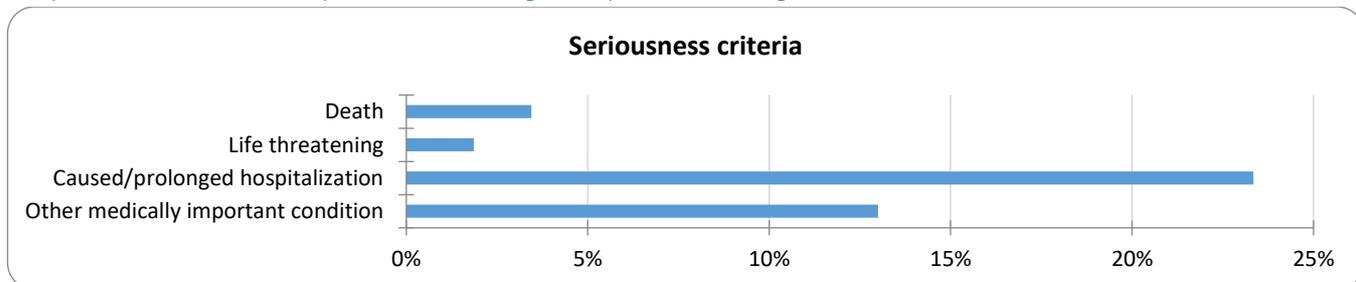
- Des erreurs médicamenteuses (124 lignes d'événements, sans réel effet secondaire) : erreur de dose, de schéma, double dose administrée, erreur de produit, de stockage. Seuls 8 cas sont rapportés comme graves (un cas de bronchiolite)
- Des troubles généraux et anomalies au site d'injection (111 effets indésirables) : syndromes pseudo grippaux (fièvre, pleurs, irritabilité, toux...), réactions au site d'injection. Cinquante-trois cas sont considérés graves sachant que les décès et les inefficacités médicamenteuses sont comptabilisés dans cette section.
- Des réactions cutanées (82 effets indésirables dont 23 graves) : éruption maculopapuleuse, érythème, urticaire. A noter, 3 érythèmes polymorphes dont 2 survenus respectivement 1 et 3 jours après l'injection et le dernier dans un contexte d'infection notamment à SarsCov2
- Parmi les réactions gastro-intestinales (45 effets indésirables), 6 cas de sang dans les selles dans un délai de survenue de 4 heures à 3 jours après l'injection (2 enfant ont bénéficié de co-vaccinations) et 2 cas

d'invaginations intestinales chez des enfants de █ mois sans vaccination conjointe précisée, 1 jour après injection de nirsévimab pour un cas (pas de délai dans le second cas).

Graphe 7 : Nombre de cas par gravité



Graphe 8 et Tableau 7 : Répartition des cas graves par critère de gravité



Seriousness criteria	Count	Percentage
Death	13	3,4%
Life threatening	7	1,9%
Caused/prolonged hospitalization	88	23,3%
Other medically important condition	49	13,0%

Treize cas d'évolution fatale sont rapportés chez des enfants âgés de 1 jours à 18 mois :

- 2 arrêts cardiorespiratoires
 - o Chez un enfant de █ jour et pesant █ kg, injection réalisée le jour même
 - o Chez un enfant de █ mois ayant manifestement une HTAP (traitement par █) 4 jours après injection de Beyfortus® et d'Influvac®
- 3 morts subites du nourrisson

- 1 jour après l'injection de nirsevimab chez un enfant de ■ mois
- 1 jour après l'injection de nirsevimab et de Rotarix® chez un enfant de ■ mois
- 8 jours après l'injection chez un enfant de ■ jours
- 1 dyskinésie avec coma chez un enfant de ■ mois sous traitement immunosuppresseur (■■■■■)
- 4 infections d'évolution fatale
 - Sepsis à HSV et à E coli
 - 2 cas de grippe dont 1 avec bronchiolite
 - Gastroentérite avec défaillance multiviscérale
- 3 cas n'ont aucun détail précisé

L'ensemble de ces cas avec évolution fatale ne suggère pas de signal de pharmacovigilance en l'état des connaissances disponibles.

Sept cas avec mise en jeu du pronostic vital :

- 2 apnées chez 2 enfants âgés de ■ mois dans les 24 heures suivant l'injection dont 1 cas avec léthargie, éruption cutanée, irritabilité
- 3 cas d'infections sévères (méningocoque, pneumocoque, grippe)
- 2 cas d'inefficacité / bronchiolite dans un délai de 1 mois chez 2 enfants âgés respectivement de ■ et ■ mois (pas de notion d'antécédent médical ou de prématurité précisée).

C. Données issues des essais cliniques

Il n'y a pas eu d'information pertinente en termes de pharmacovigilance issue des essais cliniques. Les données issues des essais cliniques et ayant fait l'objet de publications portent essentiellement sur des résultats d'efficacité, qui confirment les données initialement identifiées dans les études pivotales.

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

La plupart des articles scientifiques retrouvés dans la littérature consultée font état de résultats d'efficacité et d'impact socio-économique des mesures préventives du VRS. Les quelques articles détaillant les données de pharmacovigilance du nirsévimab sont peu pertinents car ne rapportent pas de nouveau signal par rapport à ce qui est déjà identifié et décrit. Mandake et al. rapportent les résultats d'une méta-analyse de pharmacovigilance qui ne retrouve pas de nouveau signal ; il n'y a notamment pas de cas d'anaphylaxie ou de thrombopénie et les décès rapportés sont sans lien avec le nirsévimab. Un article précise un risque théorique d'efficacité moindre par clairance du nirsévimab plus important chez l'enfant ayant une perte protéique (Domachowske J et al) mais cette notion est déjà précisée dans le RCP de Beyfortus®.

Enfin, une étude s'est intéressée à l'utilisation du nirsévimab en soins intensifs de néonatalogie et mentionne que 10 (6%) nourrissons (âge gestationnel (AG) de 24 à 36 semaines) ont présenté une apnée/bradycardie/désaturation (n=7) ou une diminution de l'alimentation orale ≥20% (n=3) après l'administration de nirsevimab. Il n'y avait pas de groupe témoin dans cette étude (Messick et al.).

Un article retrace les résultats de l'étude MELODY qui met en avant l'efficacité du nirsevimab sur le VRS, mais aussi son rôle protecteur vis-à-vis des éventuelles coinfections (Arbetter D et al).

Tuffy et al ont publié les résultats de l'étude MEDLEY dans laquelle il n'est pas identifié de mutation sur le VRS après exposition au nirsévimab. Une autre équipe trouve des résultats similaires sans retrouver de mutation au site Ø du VRS-A. Deux cas d'infections par le VRS-B sont également rapportés. L'analyse virale trouve des substitutions avec des niveaux élevés de résistance dans le test d'inhibition de la fusion (Fourati S et al).

De nombreuses équipes ont publié des résultats d'études en vie réelle, locales, régionales ou nationales, sur l'efficacité du nirsévimab dans la prévention d'une infection à VRS (Menegale F et al, Brault et al, Paireau et al Jabagi et al).

Un article paru en avril 2025 retrace les recommandations de prévention contre le VRS au Canada en priorisant le nirsévimab (Killikelly et al).

Plusieurs études ont été publiées sur la période sur l'impact socioéconomique de l'immunisation passive par le nirsevimab, l'acceptation de la prévention thérapeutique, la mise à disposition d'une vaccination (pour exemple Williams JTB et al dans JAMA pediatri).

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

Un total de 8 cas d'EM ou de mésusage est rapporté. Il n'y a pas d'EI déclaré pour la plupart des cas, pas de cas grave, 1 cas avec trouble du sommeil la nuit suivant la seconde dose administrée par erreur.

La plupart des cas décrit, comme lors du premier rapport de synthèse, une double dose de nirsévimab (100mg au lieu de 50mg), soit en une fois (erreur de forme injectée), soit une dose à 2 reprises (erreurs organisationnelles).

Les données internationales (Vigilyze®, données du PSUR) comportent également plusieurs situations de mésusage et d'EM sans conséquence clinique sur l'enfant. Enfin, des erreurs d'administration avec confusion avec le vaccin Abrysvo® sont déclarées : injection de Beyfortus® à une femme enceinte, de Beyfortus® à un enfant issu d'une mère ayant reçu Abrysvo® pendant la grossesse ou encore injection d'Abrysvo® à un enfant. Il n'y a pas eu de conséquence clinique à ce jour.

Bien qu'il n'y ait pas de morbidité associée à ce jour, nous alertons encore une fois sur ces situations d'erreurs médicamenteuses d'autant plus que le % de ces signalements est significatif (30%) et que la FDA a proposé des mesures correctives. Des documents de traçabilité des mesures thérapeutiques préventives à disposition à l'échelon national pourrait contribuer à diminuer ce risque.

VI Discussion des résultats

A l'issue de cette seconde année de mise à disposition de Beyfortus®, un total de 240 observations de pharmacovigilance a été analysé, dont 125 comportaient des critères de gravité.

Trois cas de mort subite du nourrisson avaient été rapportés au cours de la 1^{ère} année d'enquête, aucun nouveau cas n'est rapporté dans cette seconde saison. Il n'y a pas de cas fatal non plus rapporté.

Une grande majorité des cas, à l'instar du 1^{er} rapport, rapporte une infection à VRS / inefficacité / bronchiolite à VRS (138/240), dont 109 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 encore une fois difficile d'évaluer ce critère dans cette enquête nationale de pharmacovigilance à partir des observations provenant de notifications spontanées. 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 aigüe. Le critère de gravité peut être suggestif dans plusieurs cas.

Il serait difficile de définir les situations qui sont considérées comme une véritable inefficacité : séropositivité au VRS, signes cliniques, oxygène requérence, ventilation assistée. Il peut également être suggéré que l'immunisation passive ne protégerait pas d'une séropositivité au VRS ni même d'une infection mais pourrait en diminuer les critères de sévérité.

L'analyse des observations rapportées permet néanmoins de préciser qu'il n'y a pas eu de cas fatal attribuable à l'infection à VRS. De plus, très peu de cas ont nécessité une intervention invasive ou un passage en réanimation. Nous ne retrouvons pas de facteur de risque dans les données analysées, aussi bien dans cette seconde période d'évaluation que dans les données cumulées, mis à part un jeune âge au moment de l'infection à VRS (mais qui est déjà une notion connue de la physiopathologie des bronchiolites à VRS). Dans cette évaluation sur les inefficacités, les limites de la notification spontanée sont rappelées et ont motivé la décision de limiter l'évaluation aux cas les plus pertinents.

Enfin, de nombreuses études ont été publiées dans la littérature scientifique, sur des données d'utilisation de Beyfortus® en vie réelle et son impact en termes de réduction du nombre de cas pris en charge. Ces études, menées d'un niveau local jusqu'à un niveau national convergent toutes vers la conclusion d'une efficacité en vie réelle comparable à celle identifiée dans les études pivotales.

Il n'y a pas de cas évocateur d'une émergence de résistance virale suite à une exposition au nirsévimab, ni dans ce suivi national, ni dans la littérature consultée. Toutefois, le recul est probablement encore insuffisant et ce sujet nécessitera d'être surveillé dans les années à venir par des études appropriées.

Comme dans le premier rapport, plusieurs cas de troubles respiratoires (désaturation, difficultés respiratoires), hors contexte d'infection à VRS ou de toute autre infection identifiée, sont rapportés après administration de Beyfortus®. Le délai de survenue est là encore court, 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). Un signal d'apnée a été évalué au niveau européen et retenu en tant que risque potentiel. Même s'il n'y a pas de modification du RCP proposée à ce jour, il s'agit d'un risque qui est validé et suivi.

Enfin, un cas insuffisamment documenté de désaturation et d'hypotonie après une seconde administration de Beyfortus® est rapporté. Le contexte d'administration n'est pas connu (notamment présence ou non de facteurs de risque), de même que l'étiologie sous-jacente (réaction d'hypersensibilité ? immunogénicité post injection ? autre ?).

Nous n'avons pas de nouveau cas identifié d'AVC dans cette seconde période d'évaluation ; le signal potentiel précédemment retenu n'est donc pas renforcé à l'issue de cette évaluation.

Le signal d'épisode d'hypotonie hypo réactivité avait été évalué au niveau européen et non retenu en raison à la fois de l'absence d'arguments pour confirmer le diagnostic et du faible nombre de cas. Deux nouveaux cas d'hypotonies de survenue rapide après l'injection sont déclarés. L'entité à proprement parler de HHE est difficile à affirmer ; néanmoins la temporalité est suggestive d'une réactivité à l'injection du nirsévimab.

Pas d'autre effet neurologique pertinent identifié à ce jour.

Deux cas d'entéropathies sont rapportés au cours de cette période. Ces effets sont survenus chez des enfants prématurés et grand prématuré. Néanmoins, la chronologie reste compatible. Ces deux cas, qui ont fait l'objet de cas marquants, sont isolés ; en effet, aucun autre n'a été rapporté par le laboratoire, dans la littérature ou au niveau international. Il y a cependant quelques cas de rectorragie / sang dans les selles et un cas de masse intestinale qui pourrait être compatible avec une invagination (mais l'enfant avait également reçu une vaccination par Rotarix®). Ces cas ne constituent pas de signal car restent isolés et présentent des facteurs confondants. Néanmoins, ils doivent être considérés comme des événements indésirables à surveiller, d'autant que la chronologie reste compatible.

Des réactions au point d'injection et des réactions systémiques suivant l'injection sont rapportées. Les réactions locales et la fièvre sont des risques identifiés dans les études cliniques et attendus (décrits dans le RCP de Beyfortus®). De nombreux cas d'erreurs médicamenteuses avec une double dose administrée sans effet indésirable suggèrent fortement que ces réactions ne sont pas directement liées à un effet dose.

D'autres effets systémiques de présentations très variées sont rapportés (frissons, pâleur, pleurs, troubles digestifs), sans critère de gravité, pourraient s'intégrer dans un contexte d'**immunogénicité**. Un signal en ce sens avait été suggéré et reste surveillé.

Des réactions cutanées sont rapportées, sans nouveau signal identifié. Il n'y a pas de réaction d'hypersensibilité identifiée en lien avec une réexposition de Beyfortus® lors de la 2^{ème} saison épidémique. Deux cas d'apnée lors de la seconde injection sont décrits, sans pouvoir évaluer le contexte (facteur de risque, hypersensibilité). Et le cas d'anaphylaxie rapporté a une chronologie peu suggestive d'un lien avec Beyfortus® (plusieurs heures après l'injection mais quelques minutes après administration de lait maternisé chez un enfant prématuré). Pas de cas de réaction d'hypersensibilité immédiate retrouvé dans la littérature non plus.

De nombreux cas d'erreurs médicamenteuses ont été rapportés. Il s'agit, dans la plupart des cas, d'une erreur de dose (100 mg administrés à la place de 50mg pour un enfant de poids < 5 kg) mais également de sous dosages (50 mg au lieu de 100 mg ou encore 50 ou 100 mg au lieu de 200 mg). Quelques cas rapportent également des erreurs de confusion avec les vaccins contre le VRS. Il n'y a pas de morbidité associée à ces situations d'erreurs à ce jour. Elles peuvent résulter de confusion des présentations, de défaut de connaissance des recommandations et des différentes spécialités disponibles, de dysfonctionnements organisationnels. Ces EM ne s'accompagnent généralement pas d'effet indésirable. Plusieurs situations de mésusage sont également retrouvées (utilisations hors recommandations, chez des enfants en booster, chez l'adulte, à visée thérapeutique), sans effet indésirable également. Au niveau international, de nombreux cas sont également rapportés. Les USA sont essentiellement concernés et des mesures de réduction du risque (notamment renforcement de la communication sur les documents promotionnels) y ont été déployées.

Malgré l'absence de conséquence clinique de ces EM et mésusages, insistons encore une fois sur l'importance de considérer afin d'en diminuer l'incidence, éviter d'exposer soignants et parents à des situations de stress et limiter un surcoût lié à la prise en charge (double administration, surveillances...).

Pas de signal concernant des effets indésirables sur les systèmes rénal, cardiovasculaire, hématologique, hépatique (cas isolés avec facteurs confondants).

VII Conclusions du CRPV rapporteur

Le nirsévimab (Beyfortus®) est un 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. Il est proposé à tous les nouveau-nés et nourrissons au cours de leur première saison épidémique à VRS. Une seconde injection peut être proposée aux enfants à risque d'infection sévère à VRS pour leur seconde saison épidémique (extension d'indication depuis 2024). Une enquête nationale de pharmacovigilance accompagne sa mise à disposition en France et ce rapport est le second rapport de synthèse des données de pharmacovigilance.

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

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

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

- Un risque d'AVC, signal de force faible et d'intensité sévère sur la base d'un cas isolé. Il n'y a pas de nouveau cas rapporté ; le signal n'est donc pas renforcé ni confirmé à ce jour,
- Un risque d'affections respiratoires, signal de force modérée et d'intensité sévère de type dyspnée, désaturation, détresse respiratoire. Une analyse européenne est en cours sur un risque potentiel d'apnée, sans modification du RCP à ce jour. Quelques cas de désaturation, apnée sont rapportés dans cette évaluation dont la temporalité pourrait suggérer une immunogénicité post injection.
- Un risque d'épisode d'hypotonie-hyporéactivité, baisse de prise alimentaire, troubles gastro-intestinaux, syndrome grippal, signal de force modérée et de risque faible. Une analyse européenne n'a pas retenu de signal pour les HHE. Deux nouveaux épisodes d'hypotonie sont rapportés dans ce suivi mais leur rattachement à l'entité HHE est hasardeuse. Ces effets systémiques, de par leur temporalité, peuvent se rapprocher d'une immunogénicité post-injection.

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

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

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

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

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

➤ **Résumé des caractéristiques du produit du princeps et Notice patient**

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; 2025. https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf
- Arbetter D et al. Lower respiratory tract infections following respiratory syncytial virus monoclonal antibody nirsevimab immunization versus placebo: Analysis from a Phase 3 randomized clinical trial (MELODY). Clin Infect Dis. 2024 Dec 4;ciae596
- Brault A et al. Effect of nirsevimab on hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in France, 2023-24: a modelling study. Lancet Child Adolesc Health . 2024 Oct;8(10):721-729.
- Domachowske J et al. Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children. Pediatrics. 2024 Oct 1;154(4):e2024066508.
- Fourati S et al. Genotypic and phenotypic characterisation of respiratory syncytial virus after nirsevimab breakthrough infections: a large, multicentre, observational, real-world study. Lancet Infect Dis. 2025 Mar;25(3):301-311.
- Haute Autorité de Santé. Beyfortus 50 et 100mg, solution injectable en seringue préremplie. Primo-inscription. Avis de la Commission de la transparence du 23 Octobre 2024. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2024 https://www.has-sante.fr/jcms/p_3556743
- Jacobson KB et al. Uptake of Maternal RSV Vaccination and Infant Nirsevimab Among Infants Born October 2023 to March 2024. JAMA Netw Open. 2025 Jan 2;8(1):e2453696.
- Jabagi MJ et al. Nirsevimab Effectiveness at Preventing RSV-Related Hospitalization in Infants. NEJM Evid. 2025 Mar;4(3):EVIDoa2400275. doi: 10.1056/EVIDoa2400275. Epub 2025 Feb 25
- Joshua T B Williams Race-Based Guidance and Nirsevimab JAMA Pediatr . 2025 Mar 17.
- Laemmle-Ruff I et al. Respiratory syncytial virus prevention is finally here: An overview of safety. Aust J Gen Pract. 2024 Oct;53(10):704-70
- Lenglar L, et al. Nirsevimab effectiveness on paediatric emergency visits for RSV bronchiolitis: a test-negative design study. Eur J Pediatr. 2025 Feb 1;184(2):171.
- Mankad VS et al. Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials. Pathogens. 2024 Jun 13;13(6):503.
- Messick E et al. Nirsevimab administration to infants in the neonatal intensive care unit: A single-center experience. 2024 Annual scientific meeting of the Midwest society for Pediatric Research. 2024 Sep 17.
- Paireau J et al. Nirsevimab Effectiveness Against Cases of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis Hospitalised in Paediatric Intensive Care Units in France, September 2023-January 2024 Influenza Other Respir Viruses . 2024 Jun;18(6):e13311
- Resch B. Nirsevimab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Newborns and Infants. NEJM Evid. 2025 Mar;4(3):EVIDe2400440.
- Tuffy KM, et al. Molecular and phenotypic characteristics of respiratory syncytial virus isolates recovered from medically vulnerable children: An exploratory analysis of a phase 2/3 randomized, double-blind, palivizumab-controlled trial of nirsevimab (MEDLEY). Vaccine. 2024 Oct 24;42(24):126276.