

RAPPORT D'ENQUETE DE PHARMACOVIGILANCE

ENQUETE NATIONALE DE PHARMACOVIGILANCE RELATIVE AU NIRSEVIMAB (RAPPORT n°3)

BEYFORTUS®
Nirsévimab

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 *	
CRPV relecteur	CRPV d'Angers
Nom de l'expert relecteur *	
CRPV référent(s)	CRPV de Rennes / CRV de Rouen
Nom du/des expert(s) référent(s)	
Nom du ou des laboratoires	SANOFI
Date des rapports précédents	Rapport 1 :11/06/2024 Rapport 2 :29/04/2025
Période couverte par le rapport	01/03/2025 – 28/02/2026
Date du rapport	30/04/2026

Pas de conflit d'intérêt

Table des matières

ACRONYMES	5
I. Introduction	9
II. Généralités sur Beyfortus® (nirsevimab)	10
A. Données de pharmacodynamie	10
B. Données pharmacocinétiques	13
C. Population cible, indication(s) et posologie	14
D. Avis de la HAS	14
E. Recommandations des sociétés savantes et autres recommandations	15
F. Données sur le profil de sécurité des médicaments de la même classe pharmacologique ou ayant un mécanisme similaire	16
G. PGR	17
III. Contexte/Objectifs/Périmètres	18
IV. Méthodes	19
A. Données issues des bases de PV	19
B. Données du laboratoire	19
C. Données de la littérature	20
D. Autres (si applicable : Eudravigilance, Vigilyze, etc...)	20
V. Résultats	21
A. Données en France	21
a) Chiffres de vente et données d'exposition	21
Graphe 2 : Ventes mensuelles de Beyfortus® en secteur hospitalier et en ville	22
b) Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/03/2025 au 28/02/2026	23
Tableau 1 : Données sur les cas reçus	23
Logigramme 1 : Nombre de cas reçus et analysés	24
Graphe 1 : Répartition des cas de la BNPV par atteintes d'organes	25
Mort subite du nourrisson	25
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	25
Affections gastro-intestinales	25
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	25
Affections du système nerveux	26
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	26
Affections cardiovasculaires	26
Affections hématologiques	26
Lésions, intoxications et complications d'interventions	26

Affections des reins et des voies urinaires	27
Affections psychiatriques.....	27
Troubles métaboliques	27
Infections et infestations	28
Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites	28
Cas marquants	28
c) Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec EI notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 01/03/2025 au 28/02/2026	29
Mort subite du nourrisson	29
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	29
Affections gastro-intestinales	29
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	29
Affections du système nerveux.....	30
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	30
Affections cardiovasculaires, hématologiques, rénales	30
Affections psychiatriques.....	30
Troubles métaboliques	30
Lésions, intoxications et complications d'interventions.....	30
Infections et infestations	31
Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites	31
d) DAS de la BNPV	32
Tableau 2 : Liste des termes présentant une disproportionnalité statistique dans la BNPV	32
e) Signaux identifiés :	33
B. Données internationales.....	34
a) Données générales du dernier PSUR	34
b) Données générales de Vigilyze® ou d'Eudravigilance	34
Graph 3 et Tableau 3 : Répartition mondiale des cas internationaux hors France enregistrés dans Vigilyze®	35
Graph 4 et Tableau 4 : Répartition des cas par âge	35
Graph 5 et Tableau 5 : Répartition des cas par atteintes d'organe	36
Graph 6 et Tableau 6 : Principaux effets indésirables rapportés (N=756).....	37
Graph 7 et tableau 7 : Nombre de cas par gravité	38
Graph 8 et Tableau 8 : Répartition des cas graves par critère de gravité	39
c) Signaux internationaux de pharmacovigilance.....	40
d) Données issues des essais cliniques	40

e) Données de la littérature (ex : Uptodate, Martindale, Pubmed, IA, veille bibliographique du laboratoire)	40
C. Situations particulières : Mésusages, Erreurs médicamenteuses, Surdosages, Utilisations dans une population particulière, Expositions durant la grossesse/allaitement (le cas échéant).....	41
VI. Discussion des résultats.....	41
VII. Conclusions du CRPV rapporteur.....	42
VIII. ANNEXES	44

ACRONYMES

AAC	Autorisation d'Accès Compassionnel
AC	Anticorps
AG	Age gestationnel
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AAP	Autorisation d'Accès Précoce
AR	Anti régurgitation
ARS	Agence Régionale de Santé
ASC	Aire Sous la Courbe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BNPV	Base Nationale de PharmacoVigilance, appelée aussi ANPV (Application Nationale de Pharmacovigilance)
CAPTV	Centre AntiPoison et ToxicoVigilance
CEIP	Centre d'Evaluation et d'Information sur le Pharmacodépendance
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Comité des médicaments à usage humain)
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
CPC	Cadre de Prescription Compassionnel
CPD	Conditions de Prescription et de Délivrance
CPK	Créatine PhosphoKinase
CRPV	Centre Régional de PharmacoVigilance
CSP	Comité Scientifique Permanent
DAS	Détection Automatisée du Signal
DCI	Dénomination Commune Internationale
DGS	Direction Générale de la Santé
EHH	Episode d'Hypotonie Hyporéactivité
EI	Effet Indésirable
EM	Erreur Médicamenteuse
EMA	European Medicines Agency (Agence européenne du médicament)
FDA	Food and Drug Administration
GPIP	Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique
HAS	Haute Autorité de Santé
HLGT	High Level Group Term (groupe de termes de haut niveau)
HLT	High Level Term (terme de haut niveau)
HTA	HyperTension Artérielle
IM	Intra Musculaire

IVRI	Infection des Voies respiratoires Inférieures
MARCO	Margin Consolidated
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Dictionnaire médical des affaires réglementaires)
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAES	Post-Authorisation Efficacy Study (étude d'efficacité post-autorisation)
PASS	Post-Authorisation Safety Study (étude de sécurité post-autorisation)
PBRER	Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (format du PSUR défini au niveau européen, rapport périodique d'évaluation des données d'efficacité et de sécurité)
PCM	Prise en Charge médicale
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGR	Plan de Gestion des Risques
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (Comité de pharmacovigilance et d'évaluation des risques des médicaments)
PSUR	Periodic Safety Update Report (rapport périodique actualisé de sécurité)
PSUSA	PSUR Single Assessment (évaluation des rapports périodiques actualisés de sécurité par substance active)
PT	Preferred Term (terme préférentiel)
PV	Pharmacovigilance
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SA	Semaines d'Aménorrhée
SFN	Société Française de Néonatalogie
SICAP	Système d'Information des Centres AntiPoison
SMR	Service Médical Rendu
SMQ	Standardised MedDRA Query (question MedDRA normalisée)
SOC	System Organ Class (classe de systèmes d'organes)
SP	Santé Publique
TIH	Thrombopénie Induite par l'Héparine
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

RESUME

1- Introduction

Ce 3^{ème} rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance concerne le nirsévimab, Beyfortus®, 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. Il fait donc partie de la classe des anticorps monoclonaux antiviraux. Etant donné son caractère innovant, la population concernée et la campagne d'immunisation mise en place sur le territoire, il a été décidé l'ouverture d'une enquête nationale de pharmacovigilance dès 2023, couvrant la totalité des informations de pharmacovigilance pouvant survenir sur le territoire national. L'évaluation des données de pharmacovigilance sur la 1^{ère} année de suivi a permis d'identifier 3 signaux potentiels de pharmacovigilance : affections respiratoires (type dyspnée, désaturation, pause respiratoire) et affections systémiques (type syndrome grippal, baisse de prise alimentaire, hypotonie) et un signal potentiel 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, avec toutefois un allègement de l'évaluation des observations de bronchiolites à VRS, restreinte aux cas les plus sévères ou d'intérêt (résistances, exacerbations), compte-tenu des limites de leur évaluation en notification spontanée.

2- Méthode

Pour ce rapport d'enquête nationale de pharmacovigilance, l'ensemble des observations de pharmacovigilance de la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et du Laboratoire exploitant transmises entre le 01/03/2025 et le 28/02/2026 ont été évaluées :

- les cas graves et non graves (une requête hebdomadaire était effectuée) de la BNPV comprenant les cas marquants, les cas de mésusages, d'exposition au cours de la grossesse ainsi que les erreurs médicamenteuses avec ou sans effet indésirable.
- Les cas graves ou non graves du Laboratoire exploitant
- Les données du PSUR et variations éventuelles
- Les données de la Détection Automatisée de Signal (DAS) dans la BNPV
- Les données de Vigibase®
- Les données de la littérature scientifique
- les chiffres de vente et les données d'exposition
- Les données des essais cliniques

Les données analysées ont été évaluées également au regard de l'évaluation effectuée sur les deux années précédentes.

3- Principaux résultats et discussion

Un total de 215 cas (451 dont 259 évènements indésirables graves) dont 91 graves a été analysé ; 93 cas BNPV dont 61 graves et 122 cas laboratoire dont 30 graves. Une très grande majorité de cas (113/215, 52.6%) concerne des 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 déclarés, ni de donnée pouvant suggérer l'émergence d'une résistance ou d'anticorps exacerbant la bronchiolite. Les données d'études en vie réelle, nationale comme internationale, confirment l'efficacité de ce traitement aux échelons individuel, populationnel et de système de santé. 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 venant renforcer un signal de pharmacovigilance précédemment identifiés : AVC, apnée / bradypnée ou hypotonie hyporéactivité. A noter un nouveau cas d'AVC en données ad'hoc. Il n'a pas été rapporté de réaction d'hypersensibilité avec critère de sévérité, que ce soit suite à une première administration ou en lien avec la réexposition en seconde saison épidémique.

Parmi les autres observations analysées, 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. Un déploiement d'outils pouvant contribuer à diminuer les erreurs médicamenteuses a été effectué récemment ; il n'est pas encore possible de pouvoir en apprécier leur impact.

4- Conclusions

Il ne ressort pas de l'analyse de cette 3^{ème} période d'enquête nationale de pharmacovigilance de nouveau signal ou de préoccupation majeure de pharmacovigilance. En l'absence de nouveau cas, les signaux initialement identifiés ne sont pas renforcés. Le signal d'AVC devrait néanmoins continuer à être surveillé sans que ce risque ne soit pour autant confirmé. Les données internationales semblent superposables avec ce qui est rapporté dans cette enquête nationale de pharmacovigilance : de nombreux cas d'erreurs médicamenteuses sans critère de sévérité, des bronchiolites à VRS sans cas fatal, sans donnée pouvant suggérer des résistances virales ou des anticorps exacerbant une bronchiolite.

Il persiste donc des situations d'erreurs médicamenteuses, avec la mise à disposition de nouvelles stratégies préventives contre le VRS, susceptibles d'apporter de nouvelles confusions et situations d'erreurs entre traitements. Par ailleurs, le recul est insuffisant à ce jour pour estimer l'impact du déploiement récent des outils de minimisation du risque. Enfin, le signal sur un risque d'AVC reste potentiel sans être confirmé et nécessite d'être suivi. Nous proposons donc une poursuite de l'enquête nationale de pharmacovigilance.

I Introduction

	PRINCEPS
Nom commercial	BEYFORTUS
DCI	Nirsévimab
Classe ATC	J06BD08
Excipient(s) à effet notoire	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 : 30/04/2026 (soumission avant 09/07/2026) Fréquence : Annuelle
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
Remboursement	30%

Etat de la commercialisation fourni par le laboratoire Sanofi

II Généralités sur Beyfortus® (nirsévimab)

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

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

Le VRS est très contagieux, de transmission interhumaine directe via les gouttelettes respiratoires (éternuements, toux) et la salive, ou indirecte (manuportée). Le délai d'incubation du virus est généralement de 2 à 8 jours. Les symptômes fréquemment retrouvés chez les enfants atteints du VRS sont communs à ceux d'un rhume : toux, écoulement nasal, fièvre, diminution de l'appétit et irritabilité.

Une des complications survenant chez les jeunes nourrissons et les nouveau-nés est une bronchiolite aiguë. Les signes et symptômes sont ceux d'une infection des voies respiratoires supérieures : toux, rhinorrhée, fièvre légère, fatigue, baisse de l'alimentation. Puis survient une atteinte des voies respiratoires inférieures avec toux, respiration sifflante, augmentation de la fréquence respiratoire, tachypnée, tachycardie, tirage intercostal et battements des ailes du nez. Les symptômes s'atténuent en quelques jours et l'enfant guérit en 8-10 jours. Malgré des symptômes souvent impressionnants, la bronchiolite est une maladie le plus souvent bénigne. Cependant, certains enfants sont susceptibles de contracter une bronchiolite grave justifiant une hospitalisation, en particulier les enfants âgés de moins de deux ans et qui présentent une condition de santé particulière, telle qu'une cardiopathie congénitale, un déficit immunitaire ou une maladie pulmonaire, ainsi que les enfants âgés de moins d'un an, nés prématurément.

Si le VRS est bien connu en tant qu'agent étiologique majeur dans les bronchiolites de l'enfant, il faut souligner qu'il n'entraîne néanmoins pas nécessairement un tableau de bronchiolite chez l'enfant, et qu'il peut être présent sans caractère de gravité en se manifestant notamment par une otite ou une laryngite.

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

En France, on estime que la bronchiolite touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons, 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

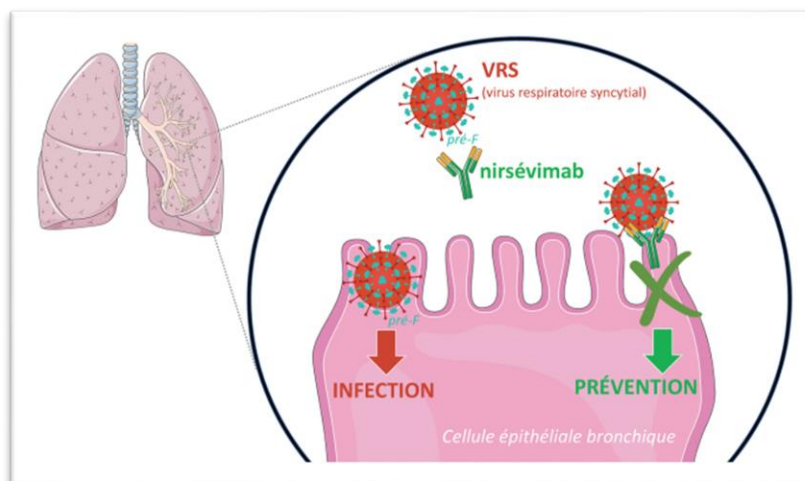
Structure, mécanisme d'action

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 $KD = 0,12 \text{ nM}$ et $KD = 1,22 \text{ nM}$ respectivement pour les sous-types A et B du VRS. Le nirsévimab inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale, en neutralisant le virus et en bloquant la fusion cellule-cellule (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

Les études (1^{ère} et 2^{ème} année d'exposition) :

- l'essai D5290C00003 [phase IIb] et
- l'essai MELODY [phase III]), essais multicentriques randomisés, en double aveugle contrôlés versus placebo, ont évalué l'efficacité et la tolérance du nirsévimab 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.
- L'étude MEDLEY [phase II/III]), étude multicentrique randomisée, en double aveugle, contrôlée versus palivizumab, a évalué la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab 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 et des enfants porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative au cours de leur deuxième saison d'épidémie à VRS.
- l'étude HARMONIE, Phase IIIb, étude multicentrique randomisée en ouvert par rapport à l'absence d'intervention, a évalué l'efficacité et la sécurité du nirsévimab pour la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) nés au cours ou entrant dans leur première saison de VRS (non éligibles au palivizumab).
- L'étude MUSIC [Phase II]), étude multicentrique en ouvert non contrôlée à dose unique, a évalué la tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab chez des nourrissons et des enfants immunodéprimés âgés de ≤ 24 mois.

Les résultats (1^{ère} et 2^{ème} année d'exposition) :

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

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)

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). Ces 2 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'étude 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'événements 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].

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 et des nourrissons prématurés d'AG < 35 semaines, ont été randomisés à l'entrée dans leur première saison à VRS. Les enfants avec un risque plus élevé d'infection sévère par le VRS porteurs d'une maladie pulmonaire chronique du prématuré ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, âgés de ≤ 24 mois, qui demeurent vulnérables, ont continué à participer à l'étude pendant leur deuxième saison d'épidémie à VRS.

L'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS parmi lesquels des nourrissons très grands prématurés (AG < 29 semaines) au cours de leur première saison d'épidémie à VRS et des enfants porteurs de maladie pulmonaire chronique du prématuré 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.

Dans l'étude HARMONY, un total de 8 058 nourrissons nés à terme et prématurés (AG ≥ 29 semaines) nés au cours ou entrant dans leur première saison de VRS ont été randomisés. Des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS sont survenues chez 11 des 4 037 nourrissons du groupe nirsévimab (taux d'incidence = 0,001) et chez 60 des 4 021 nourrissons du groupe sans intervention (taux d'incidence = 0,0086), correspondant à une efficacité de 83,2 % (IC à 95 %, 67,8 à 92,0) dans la prévention des hospitalisations liées aux infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS au cours de la saison du VRS, et l'efficacité s'est maintenue jusqu'à 180 jours après l'administration/randomisation (82,7 % ; IC à 95 %, 67,8 à 91,5).

Au cours de l'étude MUSIC, 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 à 6 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.

Immunogénicité :

Des anticorps anti-médicament sont fréquemment détectés. Leur impact sur l'efficacité de nirsévimab n'a pas été déterminé. Aucune preuve de leur impact sur la tolérance n'a été observée.

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 et rien n'indique une clairance médiée par la cible aux doses testées cliniquement. 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'étude 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.

Dans 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

L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif.

Le nirsévimab n'est pas éliminé par le rein en raison de sa masse moléculaire élevée et une modification de la fonction rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du nirsévimab. 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'est pas la voie hépatique. 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.

https://www.ema.europa.eu/fr/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_fr.pdf

C. Population cible, indication(s) et posologie

Population cible :

- Exposition saison 1 : 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.
- Exposition saison 2 : La population cible est estimée à au moins **6 000 nouveau-nés ou nourrissons chaque année**.

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

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 (AG < 29 semaines) : les données disponibles sont limitées. Chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel (AG 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 ≤35SA, 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'élevé d'infection à VRS dans ce dernier cas). Pour :

- 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 %.
- 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 %.

Impact de santé publique :

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

https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21050_BEYFORTUS_PIC_MCI_EI_AvisDef_CT20935&21050.pdf

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 régulièrement communiqué sur la campagne de prévention contre le VRS :

- « DGS-URGENT du 28/08/2025 : Bronchiolite du nourrisson : le ministère de la Santé et de l'Accès aux Soins lance la campagne de prévention 2025-2026 le 1er septembre <https://sante.gouv.fr/actualites-presse/presse/communiques-de-presse/article/bronchiolite-du-nourrisson-le-ministere-de-la-sante-et-de-l-acces-aux-soins>
- « DGS-URGENT du 07/10/2025 : Prévenir les infections respiratoires aiguës : un engagement collectif pour un hiver protégé <https://sante.gouv.fr/actualites-presse/presse/communiques-de-presse/article/prevenir-les-infections-respiratoires-aigues-un-engagement-collectif-pour-un>
- « DGS-URGENT du 11/02/2026 : Fin de campagne d'immunisation contre le VRS

A noter, le calendrier vaccinal s'est doté depuis 2024 d'un chapitre sur les infections à VRS en exposant la stratégie vaccinale préventive. « La vaccination maternelle contre le VRS et l'immunisation passive du nourrisson par un traitement préventif à base d'anticorps monoclonal sont deux stratégies possibles de prévention des infections à VRS du nourrisson. Il appartient aux parents, informés par leurs professionnels de santé, de décider de la stratégie qui leur convient le mieux, afin de protéger leur enfant. »
https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdf_calendrier_vaccinal-12-2025.pdf

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. Il existe un risque d'erreur médicamenteuse et de confusion dans les stratégies de prévention de bronchiolite à VRS (vaccination de la femme enceinte / immunisation passive du nouveau-né).

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,

0 décès dans l'étude HARMONIE.

RCP

Le RCP de Beyfortus® précise les risques de réactions au site d'injection, fièvre, éruptions cutanées (rash, rash maculeux, rash maculopapuleux) et d'hypersensibilité.

Il est précisé dans les mises en garde un risque de réaction d'hypersensibilité, notamment de type anaphylactique.

G. PGR

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

Résumé du PGR de Beyfortus®, version 2 du 19 avril 2023 (toujours valide)

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 voire une seconde injection lors de la seconde saison épidémique pour les populations d'enfants les plus à risques d'infection sévère à 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. Il est important de préciser que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont deux stratégies alternatives.

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 2ème 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.

Un second rapport de synthèse des données de pharmacovigilance a été publié suite à la seconde saison épidémique de mise à disposition de Beyfortus®. Les principales données de pharmacovigilance nationales analysées retrouvent comme dans le 1er rapport une grande majorité de notifications concernant la survenue d'infection à VRS, de sévérité variable suivant les cas. Le signal initialement identifié d'AVC n'a pas été confirmé et l'évaluation des signaux d'affections respiratoires et d'hypotonie font plutôt suggérer, de par leur temporalité et leur présentation, des troubles compatibles avec une immunogénicité post injection. Plusieurs cas d'erreurs médicamenteuses sans conséquence clinique ni critère de sévérité ont été rapportés, de façon identique à ce qui a été relevé dans le 1er rapport. La mise à disposition de documents d'information / rappel d'utilisation afin de réduire ce risque a été suggérée, notamment dans un contexte de mise à disposition du vaccin Abrysvo®. Il n'y a pas eu de nouveau signal de pharmacovigilance identifié, de cas de mort subite du nourrisson ou de cas fatal. Il n'y a pas eu non plus de cas d'anaphylaxie suite à une seconde injection de Beyfortus®. L'enquête nationale de pharmacovigilance est poursuivie pour une nouvelle année. Les cas de bronchiolite analysés ne seront néanmoins que ceux comportant une mise en jeu du pronostic vital ou une évolution fatale.

IV Méthodes

Le CRPV 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.

Le rapport annuel de synthèse a également été prévu à la date du 30 avril 2026.

Le CRPV 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 V0 supérieure ou égale au 01/03/2025 ;
- 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 01/03/2025 et le 28/02/2026 ; 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 rapporteur et relecteur au fil de l'eau.

B. Données du laboratoire

Le laboratoire transmet sans délai au CRPV rapporteur 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. Une veille bibliographique est également effectuée par le Laboratoire et transmise au CRPV rapporteur.

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 entre le 01/03/2025 et le 28/02/2026.

C. Données de la littérature

Une analyse de la littérature est effectuée régulièrement et *a minima* tous les mois par le CRPV rapporteur 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 16/03/2026 a été transmise au CRPV rapporteur pour analyse en vue du rapport de synthèse annuel.
- Les données de vente jusqu'en janvier 2026 ont été transmises par l'ANSM (source GERS)
- Une requête périodique des cas enregistrés dans la base internationale de l'OMS Vigibase® et disponibles sur Vigilyze® est effectuée mensuellement par le CRPV rapporteur.
- 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 rapporteur.

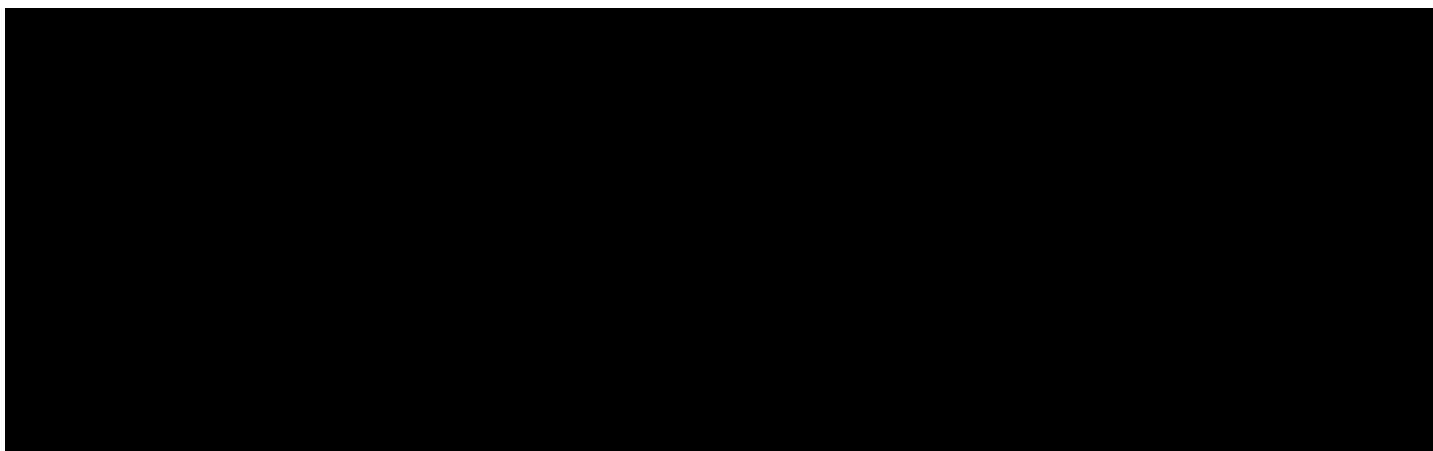
A. Données en France

a) *Chiffres de vente et données d'exposition*

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

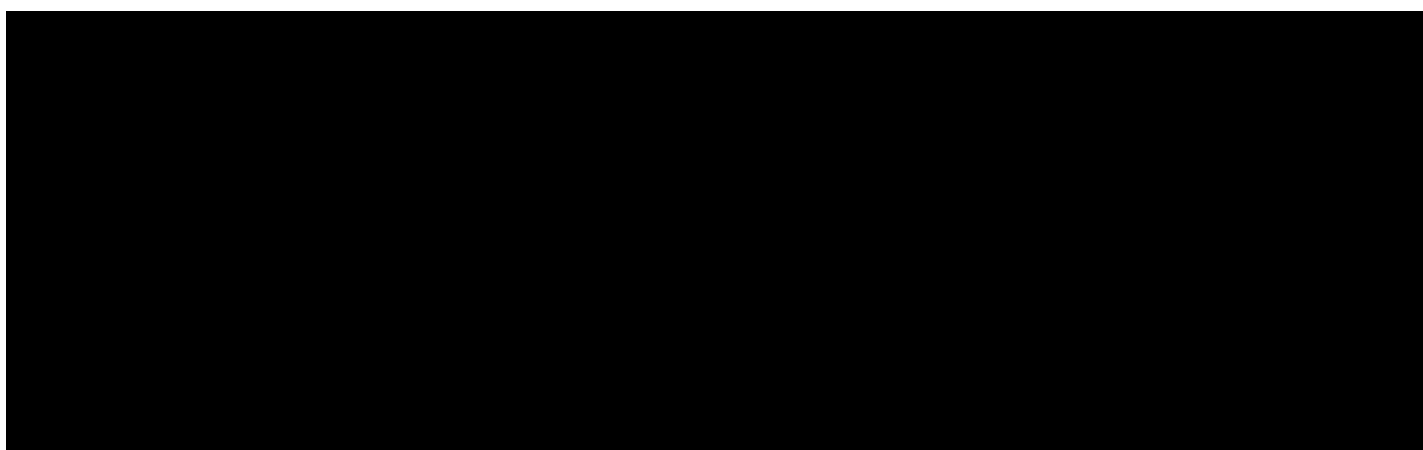
Les données de vente de Beyfortus® (ville + hôpital) pour l'année 2025 et début d'année 2026 sont d'environ [REDACTED] flacons à 50 mg et [REDACTED] flacons à 100 mg. Il n'a pas été possible de récupérer les données d'utilisation pour cette période.

Ventes mensuelles de Beyfortus® en secteur hospitalier



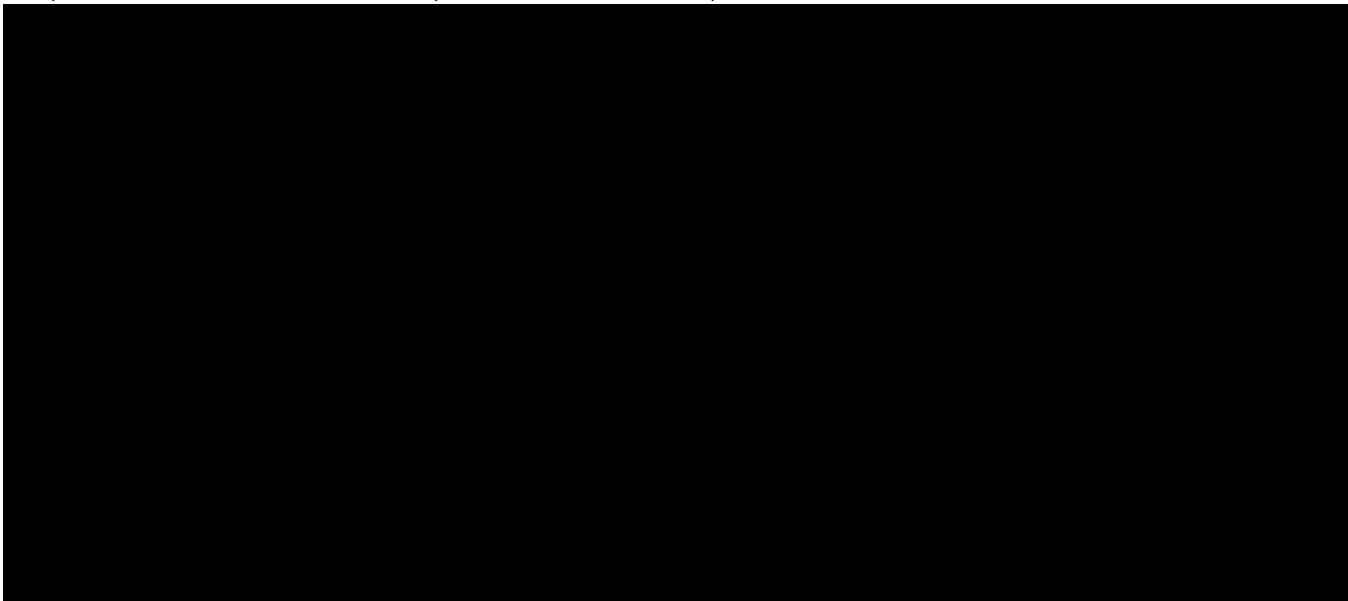
Total vente hôpital : [REDACTED] doses sur la période considérée ([REDACTED] doses sur la période précédente).

Ventes mensuelles de Beyfortus® en ville



Total vente ville : [REDACTED] doses sur la période considérée ([REDACTED] doses sur la période précédente).

Graphe 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} mars 2025 au 28 février 2026, [REDACTED] doses de Beyfortus® ont été distribuées dans le monde ([REDACTED] sur la période précédente), dont [REDACTED] en France ([REDACTED] sur la période précédente).

En données cumulées, de septembre 2023 jusqu'au 28 février 2026, [REDACTED] doses de Beyfortus® ont été distribuées dans le monde ([REDACTED] sur la période précédente), dont [REDACTED] en France ([REDACTED] sur la période précédente).

Les données d'exposition en France sont donc estimées entre [REDACTED] et [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 215 cas pour [REDACTED] à [REDACTED] doses, soit une estimation du taux de notification de [REDACTED] à [REDACTED] cas pour 1000 enfants traités (IC à 95% : [REDACTED]). Pour rappel, l'incidence était estimée à [REDACTED] 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, conforme aux recommandations. Comme dans le rapport de l'an dernier, il est relevé une immunisation réalisée majoritairement en ville.

b) Présentation générale des cas notifiés sur la période du 01/03/2025 au 28/02/2026

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.

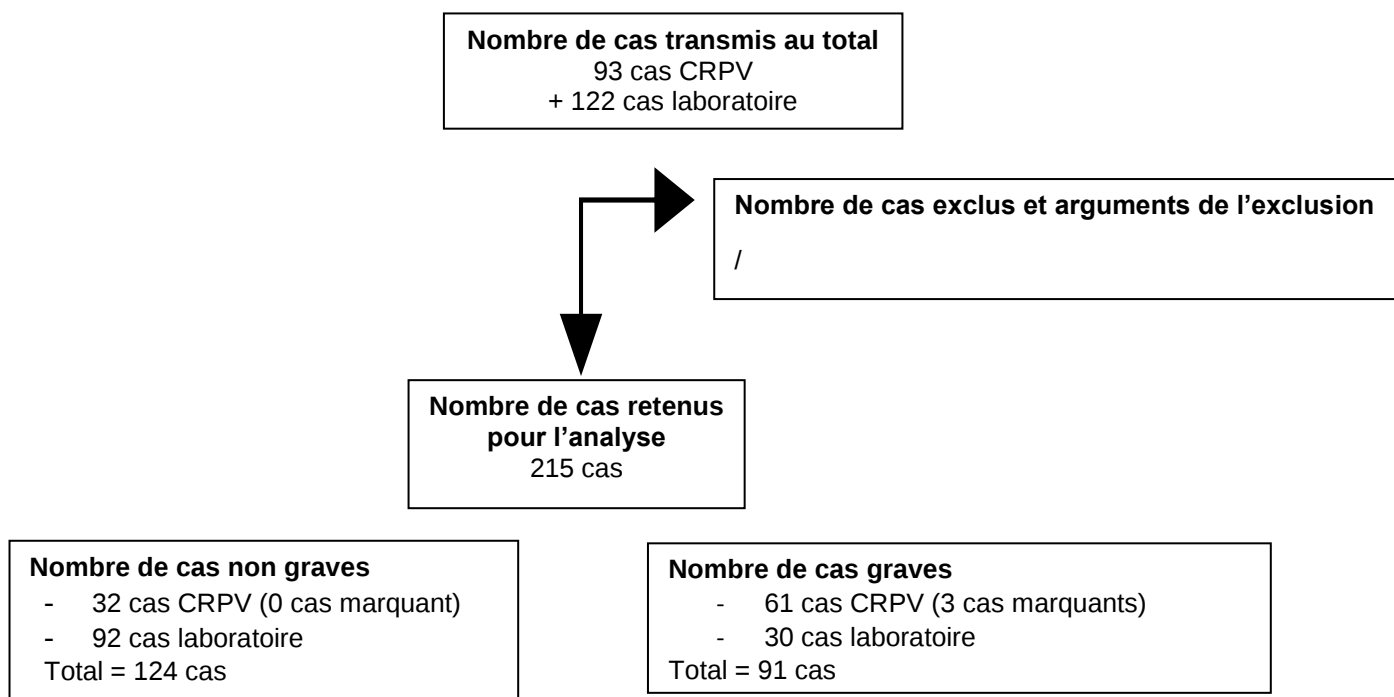
Tableau 1 : Données sur les cas reçus

	CRPV	Laboratoire(s)	TOTAL
Nombre de cas totaux reçus	93	122	215
Nombre de cas exclus de l'analyse	/	/	
Nombre de doublons	/	Déjà extraits	/
Nombre de cas analysés	93	122	215
~ cas médicalement confirmé	92	111	203
~ cas non médicalement confirmé	1	11	12
• Nombre de cas graves	61	30	91
• Nombre de cas de décès	0	0	0
• Nombre d'EI	245	206	451
• Nombre d'EI graves	176	83	259
• Nombre d'EI inattendus graves***	20 (si B1/2/3)*	6**	26
Patient			
~ Age moyen à la date d'effet $\pm$ écart type****	93.5 +/- 78.7 jours	NP	NA
~ Age moyen à la date d'injection $\pm$ écart type****	54.7 +/- 111.3 jours	NP	NA
Nombre de cas sans effet indésirable*	15	76	91
Nombre de cas d'erreur sans EI*	14	76	90
Nombre de cas de mésusage/ usage hors AMM sans EI*	1	14	15
Nombre de grossesse sans EI*	2	4	6
0 - 1 mois	36	49	85
2-3 mois	18	6	24
3-6 mois	19	21	40
6-12 mois	5	27	32
>1A	3	19	22
Donnée manquante	12	0	12
Prématurité	7	NP	NA
Grand Prématurité	1		
A terme	85		
~ Sexe			
Masculin	53	36	89
Féminin	38	37	75
Inconnu	2	49	51

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. De même pour les erreurs médicamenteuses.**** Afin d'éviter des moyennes d'âge peu interprétables, les adultes (2) ont été retirés du calcul

Logigramme 1 : Nombre de cas reçus et analysés



Graph 1 : Répartition des cas de la BNPV par atteintes d'organes



Pour rappel, il n'y avait pas de cas non plus dans le second rapport et 3 cas déclarés dont 2 cas marquants rapportés dans le premier rapport d'évaluation ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED]).

Pour rappel, le premier rapport de synthèse comportait 5 cas dont 3 graves.

Pour rappel, le second rapport de synthèse comportait 5 cas graves.

- Laboratoire : Pas de cas

Pour rappel, le second rapport de synthèse comportait 3 cas dont 1 grave.

Affections du système nerveux

Hypotonie, perte de connaissance, révulsion oculaire, pleurs, pâleur

- CRPV : Aucun cas rapporté sur la période considérée
- Laboratoire : 1 cas grave d'hypotonie, perte de connaissance, révulsion oculaire, pleurs, pâleur survenus 4 heures après administration de Beyfortus® 100mg chez un enfant de ■ mois. L'effet a duré quelques secondes avec retour à la normale. A la consultation médicale, il n'a été relevé aucune particularité (■■■■■■■■■■)

Pour rappel, le second rapport de synthèse comportait 4 cas dont 3 graves.

Données Ad'hoc : Le 12/05/2026, l'ANSM nous informe d'un nouveau cas d'AVC. Il s'agit d'un enfant de ■ mois ayant eu une injection de Beyfortus® 50mg et qui, dans la nuit suivant l'injection (quelques heures après), a présenté des pleurs anormaux puis, après prise d'un biberon, des vomissements en jet, une attitude anormale de la tête ainsi qu'un trouble du regard avec un œil qui ne suivait plus correctement et semblait figé. Par ailleurs, sa température corporelle était basse (hypothermie). Les examens ont mis en évidence un hématome cérébelleux droit (AVC hémorragique) : Hémorragie de la fosse postérieure sans indication à une prise en charge neurochirurgicale. Les examens réalisés n'ont pas retrouvé de cause à cet événement (notamment absence de malformation vasculaire cérébrale). L'hypothèse d'un AVC hémorragique périnatal est évoquée.

Il a été effectué une surveillance neurologique sans particularité,

Une IRM de contrôle réalisée ultérieurement montre une régression de l'hématome avec des séquelles cicatricielles. L'évolution est, au ■■■■■■ soit à 20 mois, favorable avec des progrès notables, et un suivi neurologique en cours : Motricité globale et posturale normale, pas de spasticité, pas d'ataxie. ROT normaux. Coordination oculomotrice normale. Sociabilité normale. Compréhension normale, production verbale riche avec association de 2 mots.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fièvre, réactions au site d'injection, pleurs. Les cas d'inefficacité et d'erreurs médicamenteuses sont présentés dans d'autres paragraphes (infections pour les inefficacités, lésions, intoxications pour les erreurs médicamenteuses).

- CRPV : 3 cas dont 1 grave (■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■).

Un cas non grave rapporte pleurs et irritabilité dans un contexte d'erreur d'administration (100mg à la place de 50mg),

Un cas non grave d'éruption et de fièvre dans un contexte de probable virose, déjà discuté dans les affections cutanées,

Un cas grave de fièvre avec altération de l'état général survenue le soir de l'injection chez un enfant de ■ jours, avec prolongation d'hospitalisation puis évolution favorable sous antibiothérapie.

- Laboratoire : 2 cas dont 1 grave (■■■■■■■■■■, ■■■■■■■■■■)

Le cas grave rapporte pleurs, pâleur avec hypotonie, révulsion oculaire, perte de connaissance, déjà présenté dans les troubles neurologiques

Le cas non grave est très peu documenté et rapporte une douleur au site d'injection lors de l'administration de Beyfortus®.

Pour rappel, 6 cas dont 1 grave étaient décrits dans le second rapport d'évaluation.

Affections cardiovasculaires

Pas de cas rapporté sur la période.

Pour rappel, 1 cas grave est rapporté dans le second rapport d'évaluation

Affections hématologiques

Pas de cas rapporté sur la période.

Pour rappel, 1 cas grave est rapporté dans le second rapport d'évaluation

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Erreurs Médicamenteuses (EM)

- CRPV : 15 cas non graves (pas de cas grave) comportant 29 événements indésirables codés : erreur de dose (double dose, surdosage), erreur de prescription, de dispensation, de produit injecté). Dans 1 seul cas, des effets indésirables sont codés (2 effets indésirables).

Descriptions des erreurs médicamenteuses. Il s'agit de

- o 13 cas d'erreurs médicamenteuses chez un enfant. Les 13 cas décrivent l'administration d'une double dose, sans effet indésirable sauf dans 1 cas (pleurs et irritabilité dans 1 cas déjà discuté dans les troubles généraux). Il s'agit d'une injection de 100mg à la place de 50mg sur erreur de dispensation ou confusion dans les présentations, d'une double injection par défaut de traçabilité de la première injection.
- o 2 cas d'erreurs médicamenteuses chez des femmes enceintes recevant par erreur Beyfortus® à la place de Abrysvo®, sans effet indésirable (erreur de prescription dans un cas, erreur de délivrance dans l'autre cas).

- Laboratoire : 76 cas non graves (pas de cas grave) comportant 85 événements indésirables mais aucun effet indésirable. Il s'agit de :

Erreurs de doses :

- o 100mg au lieu de 50mg chez un enfant dont le poids est <5kg : 14 cas. Analyse des cas : erreur de prescription, de dispensation (confusion des présentations), de traçabilité de la première dose (7 double dose)
- o 50mg au lieu de 100mg chez un enfant dont le poids est >5kg : 7 cas. L'analyse des erreurs retrouve une erreur de prescription en majorité.
- o 100mg au lieu de 200mg en seconde saison épidémique : 24 cas. L'analyse des erreurs retrouve une confusion dans les doses (majorité des cas) ou une administration de 100mg intentionnellement.
- o 200mg au lieu de 100mg : 3 cas par confusion des posologies

Erreur de patient :

- o Administration chez un enfant hors recommandations : 12 cas. L'analyse des cas retrouve une administration chez de « grands enfants », hors saison épidémique, sur contage de fratrie
- o Administration chez l'adulte : 4 cas, chez des adultes de 26 à 85 ans dont 1 patient avec pathologie pulmonaire sous-jacente.
- o Administration chez une femme enceinte à la place de Abrysvo® : 4 cas

Autre situation d'erreur médicamenteuse :

- o Administration d'un produit périmé : 2 cas
- o Problème au cours de l'administration (fuite de produit) : 4 cas
- o Divers : 2 cas. 1 cas avec administration de 10mg [REDACTED] 1 cas avec utilisation d'une mauvaise aiguille

Dans le second rapport d'évaluation, 8 cas non graves d'erreur médicamenteuse étaient rapportés.

Affections des reins et des voies urinaires

Pas de cas rapporté sur la période.

Pour rappel, pas de cas non plus dans le second rapport d'évaluation.

Affections psychiatriques

- CRPV : Un cas non grave de pleurs est rapporté sur la période, en lien avec une erreur médicamenteuse et déjà discuté ([REDACTED]).
- Laboratoire : Pas de cas

Pour rappel, pas de cas dans le second rapport d'évaluation.

Troubles métaboliques

- CRPV : Un cas non grave de difficulté d'alimentation, en lien avec une bronchiolite à VRS ([REDACTED]).
- Laboratoire : Pas de cas

Pour rappel, pas de cas dans le second rapport d'évaluation.

Infections et infestations

- CRPV : 1 seul cas grave est rapporté ([REDACTED]), rapportant une infection à adénovirus, entérovirus et rhinovirus suite à un contage dans la fratrie chez un enfant de [REDACTED] jours sans antécédent décrit. La déclaration de pharmacovigilance a été faite par un professionnel de santé sur demande des parents.
- Laboratoire : Pas de cas

Pour rappel, 3 cas graves d'infection grippale dans le second rapport.

Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Bronchiolites / inefficacités médicamenteuses graves :

- CRPV : 70 cas dont 64 graves. Il a été convenu que seuls les cas d'intérêt seraient discutés dans ce rapport.

Il n'y a pas de cas fatal. Quatre cas décrivent une mise en jeu du pronostic vital ([REDACTED], [REDACTED], [REDACTED] et [REDACTED]).

- o Le premier cas décrit une bronchiolite à VRS chez un enfant né à 25 SA+ 4 jours ayant pour antécédent [REDACTED]

[REDACTED] Survenue d'une bronchiolite (doute sur une surinfection bronchique) approximativement 2 mois après l'injection de nirsévimab, avec critères de sévérité : SDRA ayant nécessité une intubation / ventilation invasive par oscillation à haute fréquence oscillatoire sous sédation pendant 15 jours (puis ventilation non invasive), amines vasopresseurs, NO sur HTA, corticothérapie, nutrition entérale, antibiothérapie. L'évolution est favorable

- o Le second cas est décrit chez un enfant de [REDACTED] mois ayant pour antécédent un asthme qui a présenté une bronchiolite à VRS « avec mise en jeu du pronostic vital » 43 jours après injection de nirsévimab avec amélioration à distance. Le cas est peu documenté.

- o Le 3^{ème} cas est décrit chez un enfant de [REDACTED] mois sans antécédent rapporté, ayant bénéficié d'une injection de Beyfortus® 100mg et qui a présenté une bronchiolite à VRS 2.5 à 3 mois plus tard avec nécessité de support ventilatoire et alimentaire et amélioration à distance. Le cas est peu documenté.

- o Le dernier cas décrit une bronchiolite à VRS A une dizaine de jours après l'injection faite à [REDACTED] jours de vie chez un enfant sans antécédent relevé, avec défaillance respiratoire nécessitant une ventilation à pression positive, acidose respiratoire, intubation orotrachéale, support hémodynamique sur défaillance circulatoire avec bradycardie, antibiothérapie sur surinfection bronchique puis amélioration.

- Laboratoire : 43 cas au total dont 29 avec critère de gravité (en grande majorité médicalement graves, 4 hospitalisations). Il n'y a pas de cas de mise en jeu du pronostic vital.

Il n'y a pas d'information disponible sur une résistance virale identifiée.

Pour rappel, 56 cas dont 43 graves de bronchiolites / inefficacités médicamenteuses étaient évalués dans le second rapport d'évaluation.

Cas marquants

Au total, 3 cas marquants ont été adressés à l'ANSM durant cette 3^{ème} 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 :

- Une erreur médicamenteuse avec administration de Rophylac® à la place de Beyfortus®, avec hémolyse chez le nouveau-né. Erreur de cause humaine (Grave, [REDACTED])
- Un cluster de 5 cas de bronchiolites sévères à VRS chez des nourrissons de 18 jours à 2 mois rapporté par le même déclarant (Grave, [REDACTED]).
- Un cluster de 11 cas de bronchiolites à VRS chez des nourrissons de 9 à 68 jours rapporté par le même déclarant (Grave, [REDACTED]).

Ces cas marquants reflètent ce qui a déjà été identifié dans les précédents rapports et fait l'objet de la très grande majorité de ce 3^{ème} rapport de synthèse : un risque d'erreur médicamenteuse et des cas d'inefficacités.

Le risque d'erreur médicamenteuse a été identifié et a fait l'objet de commentaire dans les PSURs et de mesures de réduction du risque

Il est hasardeux de parler d'inefficacité, il est peut-être plus adapté d'évoquer une efficacité insuffisante qui comme pour tout traitement préventif, est attendue. Il n'est pas précisé de notion de variant résistant. Par ailleurs, les données des études en vie réelle publiées dans la littérature retrouvent une efficacité des mesures préventives contre le VRS (immunisation passive ou vaccination chez la femme enceinte) avec un impact global très positif sur la population pédiatrique.

Données Ad'hoc : Le 12/05/2026, l'ANSM nous informe d'un nouveau cas marquant d'AVC (██████████). Il s'agit d'un enfant de █ mois ayant eu une injection de Beyfortus® 50mg et qui, dans la nuit suivant l'injection (quelques heures après), a présenté des pleurs anormaux puis, après prise d'un biberon, des vomissements en jet, une attitude anormale de la tête ainsi qu'un trouble du regard avec un œil qui ne suivait plus correctement et semblait figé. Par ailleurs, sa température corporelle était basse (hypothermie). Les examens ont mis en évidence un hématome cérébelleux droit (AVC hémorragique) : Hémorragie de la fosse postérieure sans indication à une prise en charge neurochirurgicale. Les examens réalisés n'ont pas retrouvé de cause à cet événement (notamment absence de malformation vasculaire cérébrale). L'hypothèse d'un AVC hémorragique périnatal est évoquée.

Il a été effectué une surveillance neurologique sans particularité,

Une IRM de contrôle réalisée ultérieurement montre une régression de l'hématome avec des séquelles cicatricielles. L'évolution est, au ██████████ soit à 20 mois, favorable avec des progrès notables, et un suivi neurologique en cours : Motricité globale et posturale normale, pas de spasticité, pas d'ataxie. ROT normaux. Coordination oculomotrice normale. Sociabilité normale. Compréhension normale, production verbale riche avec association de 2 mots.

Un signal sur un risque d'AVC avait été soulevé au cours de la première année de suivi suite à la déclaration d'un cas. Depuis, nous n'avons pas eu de nouveau cas ni de renforcement de ce signal dans les données internationales ou dans la littérature consultée.

Dans ce nouveau cas, le lien avec Beyfortus® ne peut être exclu, de par la chronologie et le bilan étiologique qui ne retrouve pas d'autre cause. Cependant, le risque d'AVC périnatal est attendu en population générale. Pour reprendre les chiffres présentés dans le premier rapport : il est estimé qu'un millier d'enfants ont un AVC en France chaque année et plus précisément que l'incidence d'un infarctus périnatal est estimée entre 1/2800 et 1/4000 naissances (Ministère de la Santé, Chabrier S et al)

c) Analyse qualitative détaillée des cas d'intérêt avec EI notifiés (laboratoire(s) et CRPV), période du 01/03/2025 au 28/02/2026

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 pas de signal sur un risque de mort subite à ce jour dans les données nationales.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Pas de nouveau cas mis à part une rhinite avec toux sans gravité dans les suites d'une injection.

Il n'y a pas de nouveau cas de bradypnée ou d'apnée.

Pas de nouveau signal identifié.

Affections gastro-intestinales

Là encore, pas de nouveau cas mis à part un épisode de vomissement et de diarrhée non grave dans les suites d'une injection de Beyfortus®, pouvant être compatible avec de l'immunogénicité post injection.

Pas de nouveau signal identifié

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Sur les 3 cas rapportés, un seul cas grave car l'éruption est généralisée mais sans atteinte muqueuse ni bulle ni signe systémique. Il n'y a pas de cas décrivant une réaction anaphylactique ou une sensibilisation lors d'une seconde injection au cours de la seconde saison épidémique pour le VRS.

Pas de nouveau signal identifié.

Affections du système nerveux

Un seul cas est rapporté au cours de la période évaluée. L'enfant a présenté une perte de connaissance avec hypotonie, pâleur, réulsion oculaire 4 heures après l'injection. Le cas n'a cependant pas été objectivé médicalement. Il peut être compatible avec un épisode d'hypotonie hyporéactivité (survenue dans les 48 heures, présentation clinique, évolution spontanément favorable) comme avec une manifestation d'immunogénicité post injection.

Données Ad'hoc : Le 12/05/2026, l'ANSM nous informe d'un nouveau cas marquant d'AVC chez un enfant de ■ mois ayant eu une injection de Beyfortus® 50mg. Dans la nuit suivant l'injection (quelques heures après), il a présenté des pleurs anormaux puis, après prise d'un biberon, des vomissements en jet, une attitude anormale de la tête ainsi qu'un trouble du regard avec un œil qui ne suivait plus correctement et semblait figé. Par ailleurs, sa température corporelle était basse (hypothermie). Les examens ont mis en évidence un hématome cérébelleux droit (AVC hémorragique) : Hémorragie de la fosse postérieure sans indication à une prise en charge neurochirurgicale. Les examens réalisés n'ont pas retrouvé de cause à cet événement (notamment absence de malformation vasculaire cérébrale). L'hypothèse d'un AVC hémorragique périnatal est évoquée.

Il a été effectué une surveillance neurologique sans particularité,

Une IRM de contrôle réalisée ultérieurement montre une régression de l'hématome avec des séquelles cicatricielles. L'évolution est, au ■■■■■ soit à 20 mois, favorable avec des progrès notables, et un suivi neurologique en cours : Motricité globale et posturale normale, pas de spasticité, pas d'ataxie. ROT normaux. Coordination oculomotrice normale. Sociabilité normale. Compréhension normale, production verbale riche avec association de 2 mots (■■■■■).

Un signal sur un risque d'AVC avait été soulevé au cours de la première année de suivi suite à la déclaration d'un cas. Nous n'avons pas eu de nouveau cas ni de renforcement de ce signal dans les données internationales ou dans la littérature consultée.

Dans ce nouveau cas, un lien avec Beyfortus® ne peut être exclu de par la chronologie de survenue et le bilan étiologique qui ne retrouve pas d'autre cause. Cependant, le risque d'AVC périnatal est attendu en population générale. Ainsi, il est estimé qu'un millier d'enfants ont un AVC en France chaque année avec une incidence d'infarctus périnatal estimée à 1/2800 à 1/4000 naissances (Ministère de la Santé, Chabrier S et al)

Nous avons au total 2 cas déclarés sur 3 années de suivi, ce qui fait une estimation de la fréquence de déclaration dans cette enquête nationale de 2/860 000 en données cumulées soit 0,009/4000 cas, donc un chiffre estimé inférieur à celui de l'incidence d'AVC périnatal en France, avec les limites connues de la notification spontanée. Le signal potentiel sur un risque d'AVC reste à surveiller bien qu'il ne soit pas renforcé. Pas de nouveau signal par ailleurs.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

5 cas CRPV (dont 1 grave) et 2 cas Laboratoire (dont 1 grave) sont rapportés ; il s'agit pour les cas du CRPV de réactions à type syndrome pseudo grippal dans les heures suivant l'injection ou dans un contexte viral. Le 3^{ème} cas décrit pleurs et irritabilité sur une erreur d'administration. Les 2 cas Laboratoire décrivent une réaction au site d'injection et un cas déjà discuté d'hypotonie dans les heures après administration de Beyfortus®.

Ces différents effets indésirables rapportés sont compatibles avec ce qui est attendu et décrit dans le RCP.

Pas de nouveau signal identifié.

Affections cardiovasculaires, hématologiques, rénales

Pas de cas rapporté sur la période.

Affections psychiatriques

Un cas non grave de pleurs en lien avec une erreur médicamenteuse et déjà discuté. Pas de signal identifié.

Troubles métaboliques

Un cas non grave de difficulté d'alimentation dans un contexte de bronchiolite à VRS. Pas de signal identifié.

Lésions, intoxications et complications d'interventions

Un total de 91 erreurs médicamenteuses comportant 114 événements indésirables est rapporté par les CRPV et par le laboratoire sur cette période, toutes sans critère de gravité et quasi exclusivement sans effet indésirable. Seul 1 cas décrit pleur et irritabilité suite à l'injection d'une double dose.

Les situations d'erreurs médicamenteuses sont les suivantes :

- Essentiellement des erreurs de dose administrée : 50 à la place de 100mg ou inversement, ou encore 100mg à la place de 200mg. Les causes les plus souvent retrouvées sont des erreurs de prescription (50 à la place de 100 ou inversement, sur confusion dans la dose en fonction du poids), de délivrance / sélection du médicament (confusion dans la présentation 50 /100 mg), de traçabilité de l'injection avec une seconde dose administrée. Il est également observé des erreurs de doses pour l'immunisation lors de la seconde saison épidémique, avec une erreur de prescription de 100mg à la place de 200mg.
- De façon plus secondaire, des non respects des recommandations suivant le «calendrier vaccinal» : administration à des adultes, à des enfants > 24 mois ou encore hors saison épidémique. A noter, 6 cas d'administration de Beyfortus® chez la femme enceinte à la place de Abrysvo®.
- Enfin, quelques situations d'erreurs en lien avec la préparation du produit : produit périmé, matériel médical non adapté, potentiel défaut qualité exposant le patient à un sous dosage.

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,
- La mise à disposition de vaccin pour la femme enceinte et pour l'adulte multipliant les offres thérapeutiques dans la prévention contre le VRS
- Un défaut d'organisation / de traçabilité

L'ensemble de ces cas reste superposable à ce qui a déjà été relevé. Même s'il n'y a pas de morbidité associée à ces différentes situations d'erreurs, celles-ci doivent être prises en considération car elles génèrent de l'anxiété chez les parents et les soignants, un surcoût de santé et enfin elles peuvent être facilement évitables. Des outils de réduction des risques ont été déployés en France, avec notamment la mise à disposition d'un carnet de maternité actualisé vis-à-vis de la vaccination contre le VRS et disponible depuis le 01/03/2026 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdf_specimen-carnet_de_maternite.pdf (cf p54 pour la vaccination), le carnet de santé depuis le 01/01/2025 https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/pdfcomplet-specimen-carnet_de_sante.pdf (cf p 122 pour la prévention des bronchiolites à VRS) ainsi que la publication sur le site de l'ANSM de la fiche d'information aux professionnels de santé (transmise également aux sociétés savantes) pour réduire les erreurs médicamenteuses le 27/11/2025 <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/le-virus-respiratoire-syncytial-vrs/bien-utiliser-les-traitements-de-prevention-contre-le-vrs>.

Un cas marquant a rapporté une erreur de produit avec administration de Beyfortus® à la place de Rophylac® ; l'enfant a présenté une hémolyse par défaut de prévention d'hémolyse.

Infections et infestations

Un seul cas d'infections autres que le VRS mais qui ne constituent pas un signal de pharmacovigilance.

Inefficacités, infections à VRS, bronchiolites

Au total, 113 cas de bronchiolites sont rapportés dont 93 cas avec critères de gravité. Il n'y a pas de cas fatal ni de facteur de risque identifié. Un total de 4 cas rapporte une mise en jeu du pronostic vital dont 2 cas ayant nécessité une ventilation avec intubation et des mesures de soins intensifs. L'un des deux enfants est né prématuré et a dans ses antécédents une dysplasie broncho-pulmonaire, suggérant un terrain à risque sous-jacent (immaturité). Une grande majorité de cas provient de quelques centres, en lien avec des études en vie réelle.

Il n'est pas retrouvé ou identifié de facteur de risque notable dans les autres cas rapportés. Il n'y a aucune information sur une recherche de mutation / variant viral exposant à un risque de baisse d'efficacité de l'immunisation passive.

Deux clusters de cas marquants ont été remontés sur la période d'analyse concernant des cas de bronchiolites à VRS chez des enfants ayant bénéficié d'une injection de Beyfortus®.

Comme déjà présenté dans les précédents rapports d'analyse de l'enquête nationale de pharmacovigilance sur Beyfortus®, les données de pharmacovigilance post AMM ne permettent pas une analyse pertinente des cas de bronchiolite à VRS sans donnée sur la population exposée. Les données de la littérature et des études en vie réelle confirment le taux d'efficacité observé dans les études pivotales, de l'ordre de 75%, ce qui sous-entend bien évidemment un risque d'inefficacité / efficacité insuffisante attendu.

d) DAS de la BNPV

La DAS issue de la BNPV et transmise par l'ANSM le 16/03/2026 retrouve 43 lignes de termes présentant une disproportionnalité statistique dans la BNPV. Il s'agit de données cumulées avec des lignes ayant déjà été évaluées dans le premier rapport.

Parmi ces 43 lignes :

- 3 EI de mort subite du nourrisson : Non listé dans le RCP. Cas rapportés sur la première période, pas de nouveau cas. 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. Le nombre de cas reste inchangé ; Non listé dans le RCP. Doute sur un cas supplémentaire déclaré par le Laboratoire mais qui peut également être compatible avec de l'immunogénicité post injection.
- 13 lignes de signaux liés à une erreur médicamenteuse (46 EI). Non listé dans le RCP. Ils sont déjà discutés dans le paragraphe concerné plus haut.
- 14 EI de fièvre. Listé dans le RCP. 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 » Listé dans le RCP. Le nombre de cas reste inchangé et ce risque, dont la sévérité ou l'intensité ne font pas l'objet d'un signal pertinent est considéré comme attendu.
- 8 lignes de signaux concernant des termes en lien avec une infection à VRS (442 EI). Effets considérés comme attendus (conséquences). Ils sont déjà discutés dans le paragraphe au-dessus.
- 8 lignes de signaux (58 EI) en lien avec des troubles respiratoires (hypoxie, traitement par oxygène, oxygène dépendance, SDRA, dyspnée, pneumonie, rhinopharyngite, ventilation en pression positive), qui sont dans la majorité des cas en lien avec une bronchiolite. Effets considérés comme attendus (conséquences).
- 3 lignes de signaux (17 EI) en lien avec des troubles de l'alimentation (pose de sonde gastrique, nutrition insuffisante, nutrition entérale), qui sont dans la majorité des cas en lien avec une bronchiolite. Effets considérés comme attendus (conséquences).
- 2 lignes de signaux (2 EI) sont potentiellement en lien avec une infection (métapneumovirus, entérovirus). Non listé dans le RCP.
- 1 signal de pâleur (4 EI), identique à la précédente analyse. Un cas supplémentaire provenant du Laboratoire. Effet potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection ou à une bronchiolite à VRS. Non listé dans le RCP.
- 1 signal de pleurs (2 EI), identique à la précédente analyse. Un cas supplémentaire provenant du Laboratoire. Effet potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection ou à une bronchiolite à VRS, et par ailleurs peu pertinent en termes de sévérité. Non listé dans le RCP.
- 1 signal d'anomalie de l'oculomotricité (2 EI), identique à la précédente analyse et potentiellement en lien avec des effets systémiques post injection. Non listé dans le RCP.
- 2 signaux de cas (EI) isolés de masse intestinale et de rythme idioventriculaire accéléré chez des enfants ayant par ailleurs des comorbidités. Non listé dans le RCP. Ce signal est identique à la précédente évaluation et n'est pas pertinent en termes de nombre d'EI ou de pertinence

Tableau 2 : Liste des termes présentant une disproportionnalité statistique dans la BNPV

PT_NAME	HLT_NAME	COUNT
Inefficacité médicamenteuse	Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	196
Bronchiolite due au virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	90
Bronchiolite	Infections virales NCA	96
Traitement par oxygène	Interventions thérapeutiques sur l'appareil respiratoire NCA	42
Test virus respiratoire syncytial positif	Identification et sérologie virale	32
Pose de sonde gastrique	Interventions thérapeutiques gastro-intestinales NCA	14
Amplification en chaîne par polymérase positive	Investigations NCA	14
Infection par virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	7

Acte de suivi médicamenteux pratiqué incorrectement	Erreurs et problèmes de surveillance du produit	3
Syndrome de mort subite du nourrisson	Décès et mort subite	3
Hypoxie néonatale	Hypoxies néonatales	3
Administration d'une dose incorrecte	Erreurs et problèmes d'administration du produit	8
Hypotonie	Tonicité musculaire anormale	5
Administration d'une posologie incorrecte	Erreurs et problèmes d'administration du produit	4
Bronchite à virus respiratoire syncytial	Infections par le virus respiratoire syncytial	2
Dépendance à l'oxygénothérapie	Problèmes liés au handicap	2
Erreur d'administration du produit	Erreurs et problèmes d'administration du produit	6
Pâleur	Troubles vasculaires de localisation spécifique NCA	4
Pas d'événement indésirable	Absence d'effet indésirable	5
Pneumonie	Infections des voies aériennes inférieures et des poumons	4
Erreur de prescription de produit	Erreurs et problèmes de prescription du produit	4
Échec de la vaccination	Réponses thérapeutiques et non thérapeutiques	5
Administration supplémentaire	Erreurs et problèmes d'administration du produit	2
Erreur de vaccination	Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit NCA	2
Nutrition du nourrisson insuffisante	Troubles généraux de la nutrition NCA	2
Pleurs	Signes et symptômes généraux NCA	3
Syndrome de détresse respiratoire aiguë	Oedèmes pulmonaires	3
Erreur médicamenteuse par doublonnage	Erreurs et problèmes d'administration du produit	2
Fièvre	Troubles fébriles	14
Surdosage accidentel	Erreurs et problèmes d'administration du produit	4
Anomalie de l'oculomotricité	Troubles neuromusculaires oculaires	2
Rhinopharyngite	Infections des voies aériennes supérieures	2
Schéma d'administration du produit inapproprié	Erreurs et problèmes d'administration du produit	2
Gonflement au site d'injection	Réactions au site d'injection	2
Erreur de dose	Erreurs médicamenteuses, erreurs et problèmes d'utilisation du produit NCA	2
Confusion de conditionnement de produit	Erreurs et problèmes de confusion du produit	2
Dyspnée néonatale	Affections respiratoires du nouveau-né NCA	1
Bronchiolite à Metapneumovirus	Infections virales NCA	1
Ventilation en pression positive	Interventions thérapeutiques sur l'appareil respiratoire NCA	1
Rythme idioventriculaire accéléré	Troubles du rythme ventriculaire et arrêt cardiaque	1
Infection à Entérovirus	Infections entérovirales NCA	1
Nutrition entérale	Thérapies alimentaire et nutritionnelle	1
Masse intestinale	Affections gastro-intestinales NCA	1

e) Signaux identifiés :

Il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance identifié sur la période évaluée. Trois signaux potentiels avaient été identifiés sur la première période (AVC, hypotonie, trouble respiratoire). Le signal sur un risque d'AVC ne peut être clos suite à la déclaration d'un nouveau cas en données ad'hoc mais il n'est pas renforcé pour autant. Les autres signaux ne sont pas retenus à ce jour en l'absence de nouveau cas.

B. Données internationales

a) Données générales du dernier PSUR

Un PSUR a été transmis le 07/11/2025 sur la durée de cette enquête nationale. Il s'agit du 5^{ème} PSUR, qui couvre la période du 31/10/2024 au 30/04/2025.

Beyfortus® a une AMM dans 56 pays au 30/04/2025 dont l'UE, la Grande Bretagne, le Canada, les USA. Les principaux effets indésirables concernaient des infections (28%) avec essentiellement des cas de bronchiolites, des troubles généraux (26%) avec des inefficacités et des syndromes pseudo grippaux (26%).

Concernant les signaux suivis, pour rappel, dans le PSUR précédent, le signal d'apnée dans un contexte de réaction post immunisation (dans les 48 heures) a été considéré comme risque potentiel sans caractère majeur (pas de modification du RCP nécessaire) mais reste suivi. Le signal de HHE (Episode d'hypotonie hyporéactivité) a été clos sans être retenu.

Un total de 10 cas de décès sur la période (18 en données cumulées) est rapporté ; leur analyse ne les classe pas en mort subite du nourrisson et ne relève pas de signal de pharmacovigilance, sur la période comme en données cumulées.

Le risque d'erreur médicamenteuse a été discuté à nouveau. Il a été précisé les mesures de réduction du risque effectuées aux USA : information sur le Beyfortus®, documents supports distribués, changement de couleur du packaging et des seringues des 2 formes disponibles, de la même façon que ce que nous avons en France (bleu pour le 100mg, mauve pour le 50mg). En raison de l'absence d'effet indésirable associé à ces erreurs médicamenteuses, même si leur nombre reste élevé, il n'est pas proposé de mesures supplémentaires de réduction du risque.

Pas de nouvelle donnée concernant un risque d'anaphylaxie, qui reste néanmoins à surveiller lors de potentielles réexpositions au nirsévimab.

Pas de nouveau cas de thrombopénie rapporté : 9 cas en données cumulées. Ce risque, suivi en raison du risque avec le palivizumab, reste théorique sans donnée faisant évoquer un risque avéré avec le nirsévimab à ce jour.

Il n'a pas été identifié de signal de toxicité sur une surveillance au long cours, d'émergence de résistance virale, d'anticorps aggravants la bronchiolite à VRS.

Au total, il n'y a pas de nouveau signal de pharmacovigilance identifié. Le prochain PSUR suivra un échéancier annuel.

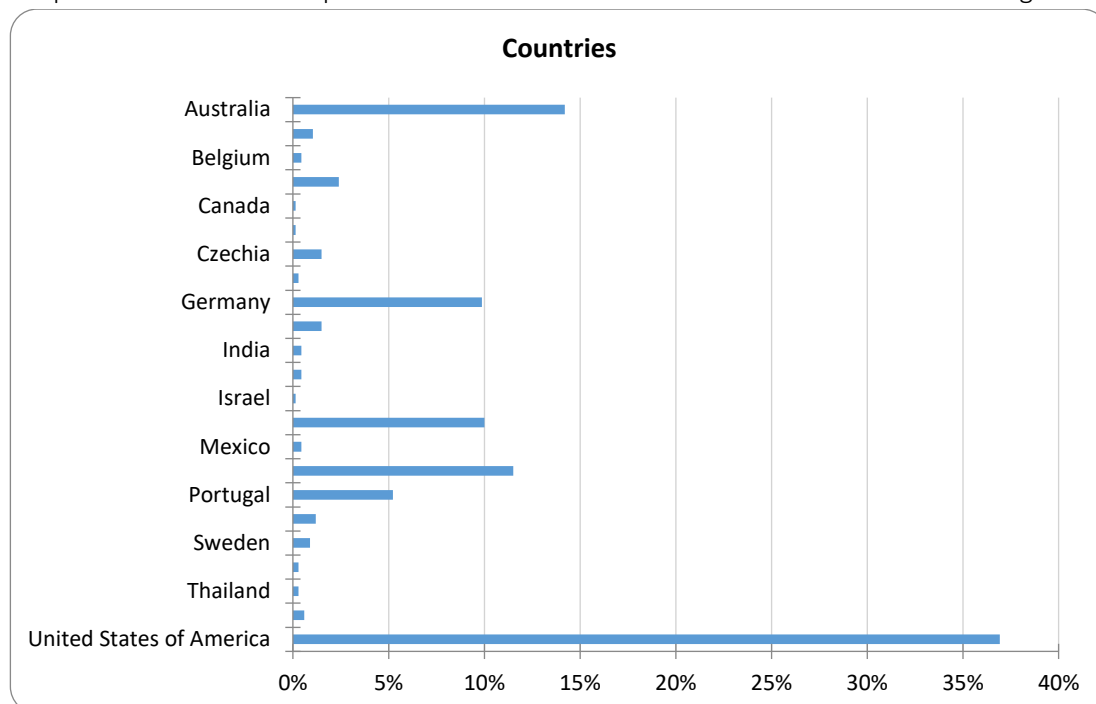
b) Données générales de VigiLyze® ou d'Eudravigilance

Le chapitre ci-dessous résume les principales données extraites de VigiLyze® concernant les cas internationaux **hors France** entre le 01/03/2025 et le 28/02/2026.

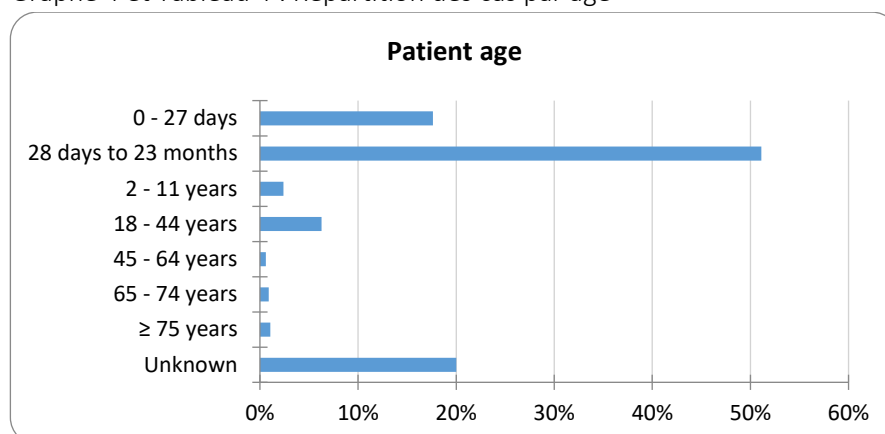
Nombre de cas internationaux hors France : 669

Nombre d'effets indésirables hors France : 1338

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



Graphe 4 et Tableau 4 : Répartition des cas par âge



Patient age	Count	Percentage
0 - 27 days	118	17,6%
28 days to 23 months	342	51,1%
2 - 11 years	16	2,4%
18 - 44 years	42	6,3%
45 - 64 years	4	0,6%
65 - 74 years	6	0,9%
≥ 75 years	7	1,0%
Unknown	134	20,0%

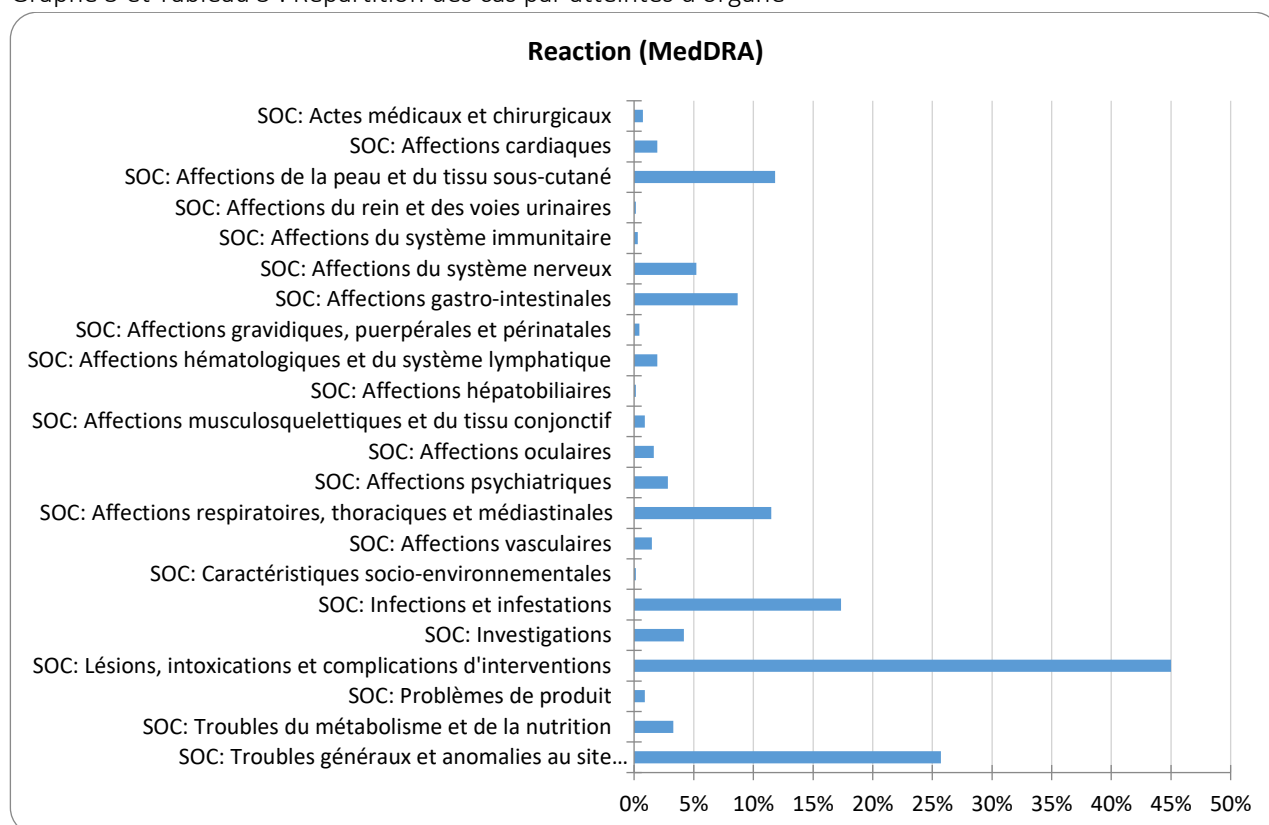
70 observations concernent des patients qui ont >2 ans (de 2 à 98 ans). Ces observations rapportent toutes des erreurs médicamenteuses / utilisations hors recommandations, dont 33 cas avec exposition au cours de la grossesse.

Il est intéressant de s'intéresser aux observations concernant des enfants >1an ; il s'agit en effet de cas qui peuvent concerner une seconde injection de Beyfortus® et permettrait d'avoir des données de pharmacovigilance après commercialisation sur cette population spécifique. Un total de 19 enfants âgés de 12 à 24 mois ont fait l'objet d'une observation de pharmacovigilance. Parmi les 28 termes codés pour ces 19 observations, sont retrouvés :

- 12 cas d'erreur médicamenteuse sans effet indésirable
- 3 cas de bronchiolite à VRS
- 3 cas de réactions compatibles avec une hypersensibilité ou une infection :
 - o Eruption cutanée avec vomissement,
 - o Œdème de l'œil, érythème, prurit, dyspnée
 - o Fièvre avec papules
- De façon isolée, un cas de léthargie avec hypersomnie.

Deux cas sont graves (2 bronchiolites à VRS dont 1 cas fatal), les autres cas sont sans critère de gravité. Les données retrouvées ne suggèrent pas de risque majoré de réaction d'hypersensibilité ou avec des critères de sévérité. Pas de signal identifié.

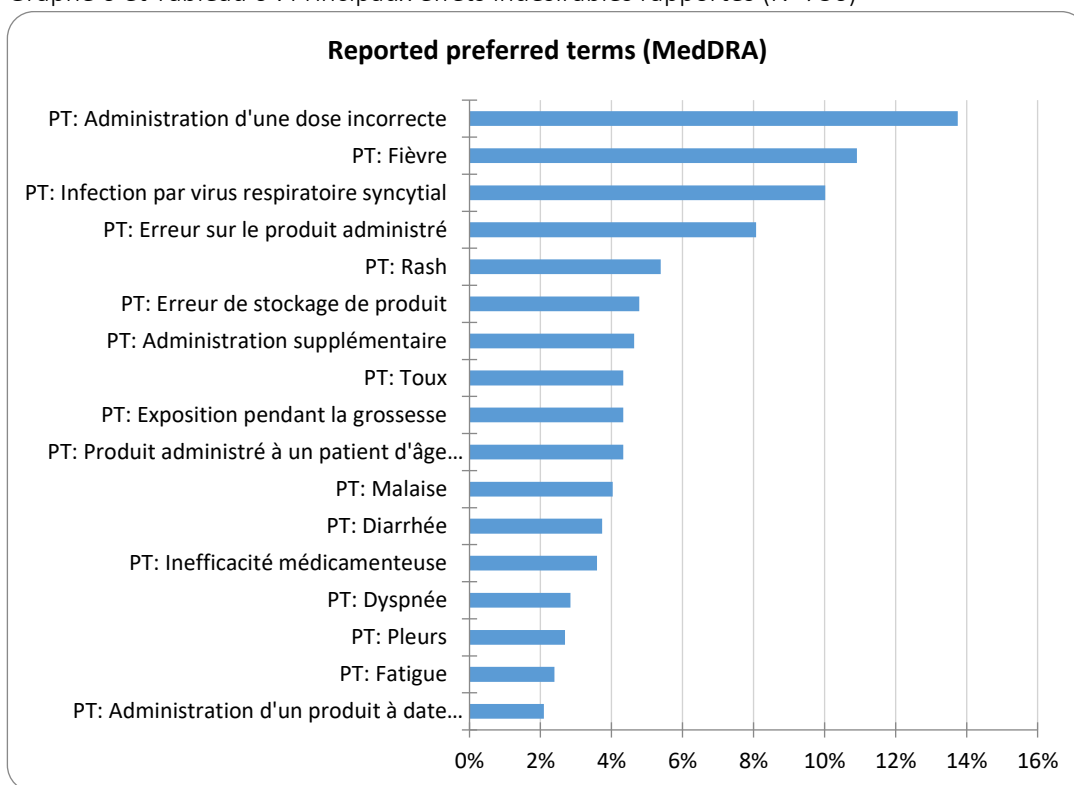
Graph 5 et Tableau 5 : Répartition des cas par atteintes d'organe



Reaction (MedDRA)	Count	Percentage
SOC: Actes médicaux et chirurgicaux	5	0,7%
SOC: Affections cardiaques	13	1,9%
SOC: Affections de la peau et du tissu sous-cutané	79	11,8%
SOC: Affections du rein et des voies urinaires	1	0,1%
SOC: Affections du système immunitaire	2	0,3%

SOC: Affections du système nerveux	35	5,2%
SOC: Affections gastro-intestinales	58	8,7%
SOC: Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	3	0,4%
SOC: Affections hématologiques et du système lymphatique	13	1,9%
SOC: Affections hépatobiliaires	1	0,1%
SOC: Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	6	0,9%
SOC: Affections oculaires	11	1,6%
SOC: Affections psychiatriques	19	2,8%
SOC: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	77	11,5%
SOC: Affections vasculaires	10	1,5%
SOC: Caractéristiques socio-environnementales	1	0,1%
SOC: Infections et infestations	116	17,3%
SOC: Investigations	28	4,2%
SOC: Lésions, intoxications et complications d'interventions	301	45,0%
SOC: Problèmes de produit	6	0,9%
SOC: Troubles du métabolisme et de la nutrition	22	3,3%
SOC: Troubles généraux et anomalies au site d'administration	172	25,7%

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



Reported preferred terms (MedDRA)	Count	Percentage
PT: Administration d'une dose incorrecte	92	13,8%
PT: Fièvre	73	10,9%
PT: Infection par virus respiratoire syncytial	67	10,0%
PT: Erreur sur le produit administré	54	8,1%
PT: Rash	36	5,4%

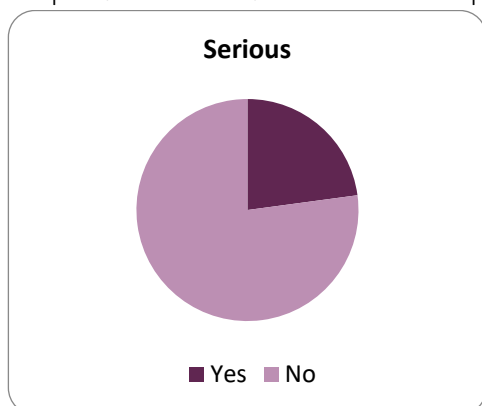
PT: Erreur de stockage de produit	32	4,8%
PT: Administration supplémentaire	31	4,6%
PT: Toux	29	4,3%
PT: Exposition pendant la grossesse	29	4,3%
PT: Produit administré à un patient d'âge inapproprié	29	4,3%
PT: Malaise	27	4,0%
PT: Diarrhée	25	3,7%
PT: Inefficacité médicamenteuse	24	3,6%
PT: Dyspnée	19	2,8%
PT: Pleurs	18	2,7%
PT: Fatigue	16	2,4%
PT: Administration d'un produit à date d'utilisation limite dépassée	14	2,1%

Les principaux événements rapportés concernent

- Des erreurs médicamenteuses (301 lignes d'événements, sans réel effet secondaire) : erreur de dose, de schéma, double dose administrée, erreur de produit, de stockage, utilisation pendant la grossesse.
- Des troubles généraux et anomalies au site d'injection (172 effets indésirables) : syndromes pseudo grippaux (fièvre, pleurs, irritabilité, toux...), réactions au site d'injection, inefficacités
- Des infections (116 effets indésirables), essentiellement des bronchiolites
- Des réactions cutanées (79 effets indésirables dont 14 graves) : éruption maculopapuleuse, érythème, urticaire.
- Des affections respiratoires (77 effets indésirables) : toux, dyspnée, rhinorrhée, 5 détresses respiratoires

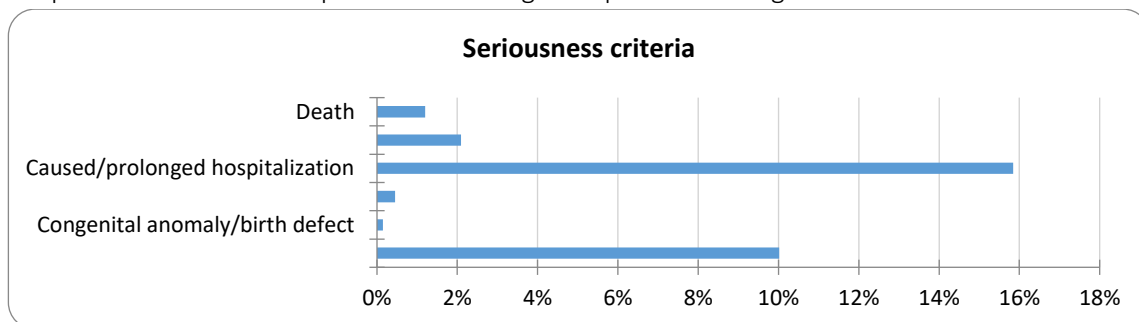
De façon attendue, il est retrouvé une répartition des effets indésirables superposable à ce qui est observé au niveau national, avec pour l'essentiel des erreurs médicamenteuses et des infections correspondant à des bronchiolites et les symptômes / actes en lien avec une bronchiolite (troubles respiratoires, métaboliques, généraux, nutrition).

Graphe 7 et tableau 7 : Nombre de cas par gravité



Serious	Count	Percentage
Yes	153	22,9%
No	516	77,1%

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



Seriousness criteria	Count	Percentage
Death	8	1,2%
Life threatening	14	2,1%
Caused/prolonged hospitalization	106	15,8%
Disabling/incapacitating	3	0,4%
Congenital anomaly/birth defect	1	0,1%
Other medically important condition	67	10,0%

Huit cas d'évolution fatale sont rapportés chez des enfants âgés de 3 jours à 15 mois :

- 2 arrêts cardiaque / respiratoires,
 - o Sans information (âge, délai de survenue...) ; [REDACTED]
- 1 mort subite du nourrisson sans information,
- 1 pneumonie survenue 15 jours après vaccination en juillet / aout en Inde ; il est donc peu probable qu'il y ait une infection à VRS,
- 1 bronchiolite à VRS sans information,
- 3 décès sans information sur la cause du décès ni le délai de survenue.

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

Quatorze cas avec mise en jeu du pronostic vital :

- 3 cas de thrombopénies :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- 2 cas pouvant faire évoquer de la réactogénicité post immunisation :
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
 - [REDACTED]
- 3 cas pouvant faire évoquer une situation infectieuse :
 - o 1 cas avec défaillances multiples mais le cas est très peu documenté (âge, délai de survenue ?) ;
 - o 1 cas de CIVD avec hémorragie buccale et absence de pouls [REDACTED]
 - o 1 cas d'infection cutanée à staphylocoque 2 jours après l'injection de nirsévimab [REDACTED]
- 2 cas d'infection à VRS dont 1 avec erreur médicamenteuse :

- 1 cas d'AVC avec thrombose des sinus et hémorragie cérébrale + intraventriculaire
- 1 cas avec apnée et cyanose le lendemain de l'injection
- 1 cas avec 2 épisodes de sang dans les selles à J1 et M1 de l'injection de nirsévimab.
- 1 cas de syndrome inflammatoire multi systémique quelques heures après administration de nirsévimab et plusieurs vaccins.

Les données sont bien évidemment insuffisantes pour être évaluées de façon plus fine mais il ne semble pas émerger de signal de pharmacovigilance de l'analyse des cas de décès ou de mise en jeu du pronostic vital.

c) Signaux internationaux de pharmacovigilance

Dans son rapport de synthèse, le Laboratoire précise que 5 signaux de pharmacovigilance ont été identifiés sur la période considérée

- Risque d'erreur médicamenteuse. Ce signal a déjà été identifié. Toutefois, étant donné l'absence d'effet indésirable associé, y compris une absence d'inefficacité, il n'a pas été jugé nécessaire de modifier le RCP ;
- Décès. Ce signal a été généré par la FDA en novembre 2025 puis infirmé en janvier 2026 après évaluation de l'ensemble des données disponibles ;
- Effets indésirables hépatiques. Ce signal a été généré par la FDA en novembre 2025 puis infirmé en janvier 2026 après évaluation de l'ensemble des données disponibles ;
- Risque d'épilepsie. Ce signal a été généré par la FDA en novembre 2025 puis infirmé en janvier 2026 après évaluation de l'ensemble des données disponibles ;
- Et risque de thrombopénie immune. Il s'agit d'un effet indésirable d'intérêt spécial déjà surveillé. Le signal a été généré par la FDA en janvier 2026 puis infirmé en février 2026 après évaluation de l'ensemble des données disponibles.

d) 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.

e) Données de la littérature (ex : Uptodate, Martindale, Pubmed, IA, 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 n'apportent pas de nouveau signal par rapport à ce qui est déjà identifié et décrit. Les articles les plus intéressants ont été publiés dans de grandes revues et apportent des données de suivi des études cliniques pivotales, qui confirment l'efficacité du nirsévimab. Quelques données pour illustration :

L'équipe de Munro et al. rapporte une analyse à 180 jours de l'essai HARMONIE incluant 8 057 nourrissons et montre que l'efficacité du nirsévimab contre les hospitalisations pour infection respiratoire basse liée au VRS reste robuste à 82,7% (IC 95%, 67,8-91,5) à 6 mois, comparable à l'efficacité de 83,2% observée à la fin de la première saison VRS.

La méta-analyse de Sumsuzzman et al. a inclus 263 755 nourrissons et rapporte une efficacité en conditions réelles du nirsévimab de 62% contre les hospitalisations pour infections respiratoires basses toutes causes confondues et de 76% contre les visites aux urgences pour infections respiratoires basses liées au VRS.

Dans une étude cas-témoins de Furgier et al. incluant 1270 enfants de moins de 12 mois, 22,0% des cas hospitalisés pour bronchiolite VRS-positive avaient reçu le nirsevimab, comparé à 64,1% des témoins VRS-négatifs, confirmant une protection robuste même face aux souches VRS-B. L'efficacité du nirsevimab contre les hospitalisations pour bronchiolite à VRS est restée élevée à 84,9% (IC 95%, 80,0-88,6) pendant la saison 2024-2025 en France, malgré une circulation prédominante du VRS-B et des rapports de mutations de résistance potentielles.

La cohorte de Jabagi et al. a inclus 42 560 nouveau-nés appariés. Les données suggèrent que l'immunisation passive par nirsevimab est associée à un risque plus faible d'hospitalisation pour infection respiratoire basse liée au VRS comparée à la vaccination maternelle par RSVpreF, Abrysvo® (HR ajusté 0,74 ; IC 95%, 0,61-0,88)

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

Un total de 91 cas d'EM ou de mésusage est rapporté, comportant 114 événements indésirables. Il n'y a pas d'EI déclaré pour la plupart des cas, pas de cas grave, 1 cas avec pleurs et irritabilité suivant la seconde dose administrée par erreur.

La plupart des cas décrit, comme lors des deux précédents rapports de synthèse concerne une double dose de nirsevimab (100mg au lieu de 50mg), soit en une fois (erreur de forme injectée), soit une dose à 2 reprises (erreurs organisationnelles). Sont également rapportés une erreur de dose de 100mg à la place de 200mg lors de la seconde saison épidémique.

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, sans conséquence clinique à ce jour.

Bien qu'il n'y ait pas de morbidité associée à ce jour et que des mesures de réduction du risque aient été réalisées, nous alertons encore une fois sur ces situations d'erreurs médicamenteuses d'autant plus que le % de ces signalements est significatif (42% des cas analysés dans ce rapport). La FDA a déployé des mesures correctives sur l'intervalle. Sur le territoire national, le carnet de santé est en cours d'actualisation, une nouvelle version du carnet de maternité intégrant la prévention des bronchiolites à VRS a été mise à disposition (mars 2026) et l'ANSM, dans son dossier thématique sur bien utiliser les traitements de prévention contre le VRS, a diffusé une fiche d'information afin de réduire ces risques d'erreurs (novembre 2025) ; leur impact ne devrait se faire que lors de la prochaine saison épidémique.

Enfin, plusieurs cas de mésusages nationaux et internationaux avec des vaccinations au-delà de 2 ans ou chez l'adulte sont rapportés ; Bien que ces situations soient rapportées sans effet indésirable, leur nombre est plus important que lors des deux premières saisons épidémiques. Ils sont interprétés comme un biais dans le déploiement de la campagne de prévention contre le VRS.

VI Discussion des résultats

A l'issue de cette troisième année de mise à disposition de Beyfortus®, un total de 215 observations de pharmacovigilance a été analysé, dont 91 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 depuis. Il n'y a pas de cas fatal rapporté non plus.

Une grande majorité des cas, à l'instar des deux premiers rapports, rapporte une infection à VRS / inefficacité / bronchiolite à VRS (113/215), dont 93 cas avec critères de gravité dont 4 cas avec mise en jeu du pronostic vital mais aucun cas fatal. Deux clusters de cas ont été remontés en tant que cas marquants. L'analyse des cas grave ne retrouve pas de facteur de risque franc ; 1 cas est néanmoins survenu chez un enfant né prématuré avec une dysplasie bronchopulmonaire sévère. Il n'est pas mentionné non plus d'information concernant une émergence de résistance virale ou d'anticorps pouvant exacerber la bronchiolite. L'analyse des données internationales au travers des données du PSUR et de Vigibase® ne retrouve pas de signal sur des cas de bronchiolites à VRS. Enfin, l'analyse des données de la littérature scientifique retrouve de nombreuses

publications d'études, locales, nationales comme internationales, qui confirment l'efficacité sur la réduction du nombre de cas de bronchiolites à VRS nécessitant une hospitalisation et l'impact positif sur le système de santé. La surveillance future des cas de bronchiolite à VRS chez des enfants ayant bénéficié d'une immunisation (qu'elle soit active ou passive) repose sur des critères d'efficacité qui ne sont pas du champ de la pharmacovigilance.

Depuis l'ouverture de cette enquête nationale de pharmacovigilance, une part importante des observations déclarées concerne des situations d'erreurs médicamenteuses. Ces situations continuent d'être déclarées avec 91 observations comportant 114 événements indésirables. Leur analyse est rassurante, ne retrouvent presque pas de cas associé à des effets indésirables. Les erreurs médicamenteuses concernent pour l'essentiel une erreur de dose administrée : erreur de prescription, confusion des présentations, erreur d'administration, défaut de traçabilité, erreur de patients avec des cas d'injection chez la femme enceinte. Quelques cas rapportent également des mésusages avec administration chez des patients hors recommandations d'immunisation. Le nombre de cas d'erreurs est également relativement élevé dans les autres pays commercialisant Beyfortus® dont les USA. Ces derniers ont déployé des outils de réduction du risque mais nous n'avons pas d'information sur l'impact de ces outils. En France, le carnet de grossesse a été mis à jour (en mars 2026), le site de l'ANSM propose un tableau d'aide à l'utilisation des différents traitements préventifs (novembre 2025) et le carnet de vaccination est en cours d'actualisation. L'ANSM et la HAS ont également communiqué sur la protection des nourrissons contre le VRS. A ce jour, le recul est encore trop court afin d'évaluer un impact de la mise à disposition de ces outils au travers des données françaises de pharmacovigilance. La mise sur le marché de Abrysvo® et Arexvy® d'une part, ainsi que l'extension d'indication de Beyfortus® d'autre part, avec une posologie à administrer différente pour la seconde saison épidémique, ont pu contribuer à générer de la confusion et des situations d'erreurs médicamenteuses. En l'absence de critère de sévérité ou morbidité, leur incidence apparaît non majeure mais doit néanmoins être prise en considération. Il pourrait être envisagé de prévoir des actions de rappel, de façon stratégique avant chaque nouvelle période épidémique, de la présence de ces différents outils de bon usage des stratégies protectives contre le VRS et leur bonne utilisation.

Les trois signaux initialement identifiés dans le premier rapport et surveillés dans le second rapport ne se retrouvent pas confirmés dans ce troisième rapport d'évaluation, avec aucun cas d'AVC déclaré, aucun cas d'apnée ou de bradypnée et un seul cas d'hypotonie avec pâleur, révulsion oculaire et perte de connaissance, d'évolution spontanément favorable en quelques secondes. Les données internationales et de la littérature ne retrouvent pas de signal renforcé non plus. Ces sujets restent néanmoins surveillés dans les données internationales. A noter cependant une déclaration d'un nouveau cas d'AVC a été transmis postérieurement à la période d'évaluation des données. Ce nouveau cas ne permet pas de renforcer le signal, l'incidence de déclaration restant inférieure au nombre de cas attendus en population pédiatrique générale, mais suggère que ce sujet doit être surveillé.

Il n'a pas été déclaré de cas d'hypersensibilité immédiate avec critère de gravité, comme il pouvait être appréhendé avec l'extension d'indication pour une seconde injection durant la seconde saison épidémique. Les données internationales et de la littérature ne retrouvent pas non plus de cas remarquable sur le sujet.

Les observations de pharmacovigilance déclarées concernent pour l'essentiel des réactions au site d'injection, des réactions cutanées et de l'immunogénicité post-injection, sans critère de gravité. Il n'y a pas de nouvel élément de iatrogénie rapporté durant la période analysée, pouvant suggérer un nouveau signal de pharmacovigilance ou une préoccupation d'intérêt.

VII. Conclusions du CRPV rapporteur

Le nirsévimab (Beyfortus®) est un anticorps monoclonal spécifiquement dirigé contre le VRS. Commercialisé depuis septembre 2023, il est indiqué à visée préventive contre les infections respiratoires inférieures à VRS. 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 troisième rapport d'évaluation des données nationales 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 les deux premiers rapports une grande

majorité de notifications concernant la survenue d'infection à VRS, de sévérité variable suivant les cas mais sans évolution défavorable. Les données des études d'utilisation en vie réelle, nationales comme internationales, confirment par ailleurs une efficacité équivalente à celle identifiée dans les études pivotales. Il n'y a pas de donnée pouvant suggérer l'émergence de résistance ou d'anticorps exacerbant une bronchiolite à VRS à ce jour.

Trois signaux potentiels de pharmacovigilance avaient été identifiés au cours de cette enquête nationale de pharmacovigilance : risque d'AVC, risque d'affections respiratoires et risque d'épisode d'hypotonie-hyporéactivité, baisse de prise alimentaire, troubles gastro-intestinaux, syndrome grippal. Ces signaux potentiels ne sont pas renforcés suite à l'évaluation des données présentées dans ce rapport. Il est néanmoins important de poursuivre une surveillance au travers le système national de pharmacovigilance, notamment sur le risque d'AVC (effet indésirable à surveiller).

Un risque de réaction d'hypersensibilité lors de la réexposition en seconde saison épidémique, pour la population la plus à risque de bronchiolite à VRS sévère, avait été appréhendé mais ne semble pas confirmé à ce jour, aussi bien dans les données nationales de pharmacovigilance que dans les données internationales ou dans la littérature. Ce risque potentiel devrait également être particulièrement surveillé par les activités de pharmacovigilance.

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

Comme depuis le début de cette enquête nationale de pharmacovigilance, de nombreux cas d'erreurs médicamenteuses/mésusages sont rapportés, aussi bien dans les données nationales que internationales. Elles semblent être le reflet de confusions ou de défaut d'assimilation des différentes stratégies de prévention thérapeutiques disponibles. En l'absence d'effet indésirable associé ou d'impact majeur en terme de santé publique, leur minimisation ne semble pas prioritaire mais doit néanmoins être considérée, en renforçant les programmes ou outils d'information et d'éducation. Des mesures de minimisation des risques ont été déployées sur la période ; leur impact n'a pas encore pu être évalué.

A l'issue de ce troisième rapport sur l'analyse des données nationales de pharmacovigilance, il n'y a pas de signal majeur de pharmacovigilance qui ait été nouvellement identifié ou confirmé ; le risque d'AVC reste néanmoins à surveiller, notamment en raison d'un nouveau cas déclaré ad'hoc. Par ailleurs les situations d'erreurs médicamenteuses persistent de façon significative en nombre et l'impact des mesures de minimisation restant encore à être évaluées, nous proposons donc de poursuivre cette enquête nationale de pharmacovigilance.

➤ **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
- Furgier A, et al. Effectiveness of nirsevimab against hospitalisation for RSV-bronchiolitis during high RSV-B circulation in the second year of nationwide implementation in France: a test-negative case-control study. French Paediatric OVNI Network. Lancet Reg Health Eur. 2025 Sep 10;58:101443.
- 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
- Jabagi MJ et al. Nirsevimab vs RSVpreF Vaccine for Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization in Newborns. JAMA. 2026 Mar 3;335(9):787-798.
- Munro APS et al. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. HARMONIE Study Group. Lancet Child Adolesc Health. 2025 Jun;9(6):404-412.
- Sumsuzzman DM et al. Lancet Child Adolesc Health. 2025 Jun;9(6):393-403 Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis.