

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie
Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Beyfortus 50 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 50 mg de nirsévimab dans 0,5 mL (100 mg/mL).

Beyfortus 100 mg solution injectable en seringue préremplie

Chaque seringue préremplie contient 100 mg de nirsévimab dans 1 mL (100 mg/mL).

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type immunoglobuline G1 kappa (IgG1κ) produit dans des cellules d'ovaires de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, de pH 6.0.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Beyfortus est indiqué pour la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Beyfortus doit être utilisé conformément aux recommandations officielles en vigueur.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est une dose unique de 50 mg administré par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est <5 kg et une dose unique de 100 mg administré par voie intramusculaire pour les nourrissons dont le poids est ≥5 kg.

Beyfortus doit être administré avant le début de la saison d'épidémie à VRS, ou dès la naissance chez les nourrissons nés au cours de la saison d'épidémie à VRS.

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

L'administration du traitement chez les nourrissons de moins de 1kg est susceptible d'entraîner une exposition plus élevée que chez les nourrissons pesant plus de 1kg. Par conséquent, les bénéfices et les risques de l'utilisation du nirsevimab chez les nourrissons de moins de 1 kg doivent être soigneusement évalués.

Les données disponibles sont limitées chez les enfants extrêmement prématurés âgés de moins de 8 semaines (âge gestationnel [AG] < 29 semaines). Il n'y a pas de données cliniques disponibles chez les nourrissons dont l'âge post-menstruel (âge gestationnel à la naissance + âge chronologique) est inférieur à 32 semaines (voir rubrique 5.1).

Chez les nourrissons devant subir une chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle, une dose supplémentaire peut être administrée dès que le nourrisson est stable après l'intervention, afin de garantir des taux sériques de nirsevimab adaptés. Si l'intervention a lieu dans les 90 jours suivant l'administration de la première dose de Beyfortus, la dose supplémentaire doit être de 50 mg ou 100 mg selon le poids. Au-delà de 90 jours, la dose supplémentaire peut être une dose unique de 50 mg indépendamment du poids, afin de couvrir le reste de la saison de circulation du VRS.

Il n'y a pas de données disponibles sur la sécurité et l'efficacité d'une administration répétée.

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

Mode d'administration

Beyfortus doit être administré uniquement par voie intramusculaire.

Il doit être administré par voie intramusculaire, de préférence dans la partie antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique.

Instructions relatives à l'administration

Beyfortus est disponible sous la forme d'une seringue préremplie de 50 mg et d'une seringue préremplie de 100 mg. Vérifier les étiquettes collées sur l'emballage extérieur et sur la seringue préremplie pour vous assurer d'avoir choisi la présentation correcte requise de 50 mg ou de 100 mg.

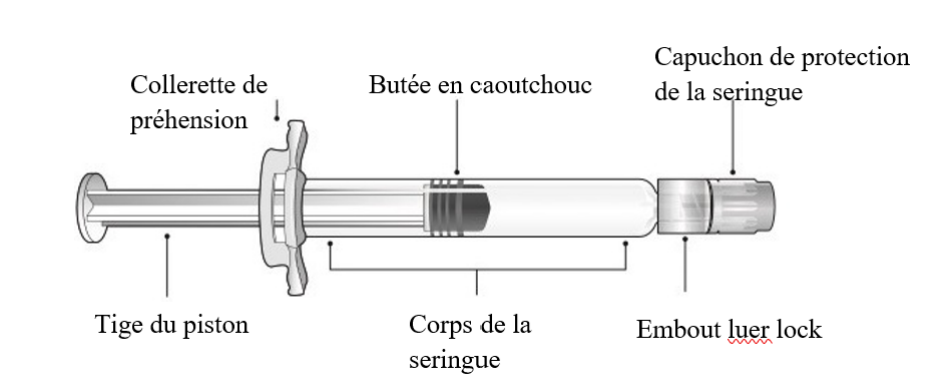
Seringue préremplie de Beyfortus 50 mg
(50 mg/0,5 mL) avec tige de piston violette.

Seringue préremplie de Beyfortus 100 mg
(100 mg/1 mL) avec tige de piston bleue clair.



Voir sur la figure 1 les composants de la seringue préremplie.

Figure 1 : Composants de la seringue Luer Lock



Étape 1 : En tenant le Luer Lock d'une main (éviter de tenir la tige du piston ou le corps de la seringue), dévisser le capuchon de protection de la seringue en le tournant dans le sens anti-horaire avec l'autre main.

Étape 2 : Fixer une aiguille sur la seringue préremplie en tournant délicatement l'aiguille, dans le sens horaire sur l'embout Luer Lock de la seringue préremplie, jusqu'à rencontrer une légère résistance.

Étape 3 : En tenant le corps de la seringue d'une main, tirer délicatement sur le capuchon protecteur de l'aiguille avec l'autre main pour l'enlever. Ne pas tenir la tige du piston pendant le retrait du capuchon protecteur de l'aiguille, au risque de déplacer la butée en caoutchouc. Ne pas toucher l'aiguille et ne pas la mettre en contact avec une surface. Ne pas remettre le capuchon protecteur sur l'aiguille et ne pas retirer l'aiguille de la seringue.

Étape 4 : Administrer tout le contenu de la seringue préremplie en injection intramusculaire, de préférence dans la face antérolatérale de la cuisse. Le muscle fessier ne doit pas être utilisé systématiquement comme site d'injection en raison du risque de lésion du nerf sciatique.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Hypersensibilité, notamment anaphylaxie

Des réactions graves d'hypersensibilité, notamment des cas d'anaphylaxie, ont été observées avec des anticorps monoclonaux. En cas d'apparition de signes et symptômes d'une réaction cliniquement significative d'hypersensibilité ou d'anaphylaxie, arrêter immédiatement l'administration et débiter un traitement médicamenteux et/ou des soins de soutien appropriés.

Troubles hémorragiques cliniquement significatifs

Comme pour tous les médicaments injectables en intramusculaire (IM), il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration du nirsévimab à des nourrissons atteints de thrombopénie, ou d'un trouble de la coagulation.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Les anticorps monoclonaux n'ont généralement pas un potentiel d'interaction significatif car ils n'ont pas d'effet direct sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 et ne sont pas des substrats de transporteurs hépatiques ou rénaux. Des effets indirects sur la famille d'enzymes des cytochromes P450 sont peu probables car la cible du nirsévimab est un virus exogène.

Administration concomitante avec des vaccins

Du fait que le nirsévimab est un anticorps monoclonal, autrement dit, un agent d'immunisation passive spécifique au VRS, il ne devrait pas interférer avec la réponse immunitaire active induite par les vaccins coadministrés.

L'expérience en matière d'administration concomitante avec des vaccins est limitée. Dans les essais cliniques, lorsque le nirsévimab a été administré avec les vaccins usuels de l'enfance, le profil de tolérance et de réactogénicité de la dose coadministrée était similaire à celui des vaccins de l'enfance administrés seuls. Le nirsévimab peut être coadministré avec les vaccins de l'enfance.

Le nirsévimab ne doit pas être mélangé à un vaccin dans une même seringue ou un même flacon (voir rubrique 6.2). En cas d'administration concomitante avec des vaccins injectables, chaque produit doit être administré à l'aide d'une seringue différente et à des sites d'injection distincts.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Sans objet.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

L'effet indésirable le plus fréquent était les éruptions cutanées (0,7 %) survenues dans les 14 jours suivant l'administration. La majorité des cas étaient d'intensité légère à modérée. De plus, une pyrexie et des réactions au site d'injection ont été rapportées à un taux respectif de 0,5 % et 0,3 % dans les 7 jours suivant l'administration. Les réactions au site d'injection étaient non graves.

Liste des effets indésirables

Le Tableau 1 présente les effets indésirables rapportés chez 2 966 nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 29 semaines) ayant reçu du nirsévimab dans le cadre d'essais cliniques.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques contrôlés sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (SOC) MedDRA. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par fréquence décroissante puis par gravité décroissante. La fréquence de survenue de chaque effet indésirable est définie comme suit : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10) ; peu fréquent

($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée à partir des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables

SOC MedDRA	Terme préféré MedDRA	Fréquence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées ¹	Peu fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au site d'injection ²	Peu fréquent
	Pyrexie	Peu fréquent

¹ L'éruption cutanée était définie par les termes préférentiels groupés suivants : rash, rash maculopapuleux, rash maculeux.

² La réaction au site d'injection était définie par les termes préférentiels groupés suivants : réaction au site d'injection, douleur au site d'injection, induration au site d'injection, œdème au site d'injection, gonflement au site d'injection.

Nourrissons avec un risque plus élevé d'infection sévère par le VRS

La sécurité d'emploi a également été évaluée dans l'essai MEDLEY chez 918 nourrissons à risque plus élevé d'infection sévère par le VRS, dont 196 très grands prématurés (AG <29 semaines) et 306 nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative pendant leur première saison d'épidémie à VRS, qui ont reçu du nirsévimab (614) ou du palivizumab (304). Le profil de sécurité était comparable à celui du comparateur palivizumab et cohérent avec le profil de sécurité chez les nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 29 semaines (essais D5290C00003 et MELODY).

Immunogénicité

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas de traitement spécifique en cas de surdosage avec du nirsévimab. En cas de surdosage, il convient de surveiller la survenue d'effets indésirables chez le patient et de lui administrer un traitement symptomatique approprié.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Sérums immunisants et immunoglobulines, anticorps monoclonaux antiviraux, code ATC : J06BD08

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

Effets pharmacodynamiques

Activité antivirale

L'activité de neutralisation en culture cellulaire du nirsévimab contre le VRS a été mesurée dans un modèle dose-réponse en utilisant des cellules Hep2 en culture. Le nirsévimab a neutralisé des isolats de VRS A et de VRS B ayant respectivement des valeurs CE_{50} médianes de 3,2 ng/mL (intervalle de 0,48 à 15 ng/mL) et de 2,9 ng/mL (intervalle de 0,3 à 59,7 ng/mL). Les isolats cliniques de VRS (70 VRS A et 49 VRS B) ont été recueillis entre 2003 et 2017 auprès de patients des États-Unis, d'Australie, des Pays-Bas, d'Italie, de Chine et d'Israël et ont codé pour les polymorphismes de séquence F du VRS les plus fréquents trouvés parmi les souches en circulation.

Le nirsévimab a démontré qu'il se liait *in vitro* aux FcγRs humains immobilisés (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB et FcγRIII) 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 du rat du coton 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.

Résistance antivirale

En culture cellulaire

Des variants d'échappement ont été sélectionnés après trois passages en culture cellulaire des souches VRS A2 et B9320 en présence du nirsévimab. Les variants recombinants du VRS A qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N67I+N208Y (103 fois). Les variants recombinants du VRS B qui ont montré une sensibilité réduite au nirsévimab incluaient ceux présentant les substitutions identifiées N208D (>90 000 fois), N208S (>24 000 fois), K68N+N201S (>13 000 fois) ou K68N+N208S (>90 000 fois). Toutes les substitutions associées à une résistance identifiées parmi les variants d'échappement neutralisants étaient situées dans le domaine de liaison au nirsévimab (acides aminés 6269 et 196212) et ont montré qu'elles réduisaient l'affinité de liaison à la protéine F du VRS.

Dans des essais cliniques

Dans les essais MELODY et MEDLEY aucun sujet atteint d'une infection des voies respiratoires inférieures causée par le VRS nécessitant une prise en charge médicale (IVRI VRS PCM) n'a présenté d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab, quel que soit le groupe de traitement.

Dans l'essai D5290C00003 (sujets ayant reçu une dose unique de 50 mg de nirsévimab indépendamment du poids au moment de l'administration), 2 des 25 sujets du groupe nirsévimab atteints d'une IVRI VRS PCM présentaient un isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab (VRS A : 0 sur 11 sujets et VRS B : 2 sur 14 sujets). Aucun sujet du groupe placebo ne présentait d'isolat du VRS contenant des substitutions associées à une résistance au nirsévimab. Des variants recombinants du VRS B porteur des variations de la séquence de protéines F I64T+K68E+I206M+Q209R (>447,1 fois) ou N208S (>386,6 fois) identifiée dans le domaine de liaison au nirsévimab ont conféré une sensibilité réduite à la neutralisation du nirsévimab.

Le nirsévimab a conservé une activité contre le VRS recombinant porteur des substitutions associées à une résistance au palivizumab identifiées dans les études d'épidémiologie moléculaire et dans les

variants d'échappement neutralisants du palivizumab. Il est possible que des variants résistants au nirsévimab présentent une résistance croisée à d'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F du VRS.

Efficacité clinique

L'efficacité et la tolérance du nirsévimab ont été évaluées dans le cadre de deux essais multicentriques randomisés, en double aveugle, contrôlés versus placebo (essai D5290C00003 [phase IIb] et essai MELODY [phase III]) pour la prévention des IVRI VRS PCM chez les nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 29 semaines) au cours de leur première saison VRS. La tolérance et la pharmacocinétique du nirsévimab ont également été évaluées dans le cadre d'un essai multicentrique randomisé, en double aveugle, contrôlé versus palivizumab (essai MEDLEY [phase II/III]) chez des nourrissons d'AG <35 semaines à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des nourrissons très grands prématurés (AG <29 semaines) et des nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique des prématurés ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, au cours de leur première saison VRS.

Efficacité contre une IVRI VRS PCM, une hospitalisation due à une IVRI VRS PCM, et une IVRI VRS PCM très sévère chez des nourrissons nés à terme et prématurés (essais D5290C00003 et MELODY)

Dans l'essai D5290C00003, un total de 1 453 nourrissons grands prématurés et prématurés moyens (AG \geq 29 à <35 semaines) ont été randomisés (2:1) à l'entrée dans leur première saison à VRS pour recevoir une dose intramusculaire unique de 50 mg de nirsévimab ou un placebo. Lors de la randomisation, 20,3 % étaient d'AG \geq 29 à <32 semaines ; 79,7 % étaient d'AG \geq 32 à <35 semaines ; 52,4 % étaient de sexe masculin ; 72,2 % étaient de type caucasien ; 17,6 % étaient d'origine africaine ; 1,0 % étaient d'origine asiatique ; 59,5 % pesaient <5 kg (17,0 % <2,5 kg) ; 17,3 % des nourrissons étaient âgés de \leq 1,0 mois, 35,9 % étaient âgés de >1,0 à \leq 3,0 mois, 32,6 % étaient âgés de >3,0 à \leq 6,0 mois et 14,2 % étaient âgés de >6,0 mois.

Dans l'essai MELODY (cohorte principale), un total de 1 490 nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 35 semaines) ont été randomisés (2:1) à l'entrée dans leur première saison à VRS pour recevoir une dose intramusculaire unique de nirsévimab (50 mg de nirsévimab pour un poids <5 kg ou 100 mg de nirsévimab pour un poids \geq 5 kg lors de l'administration) ou un placebo. Lors de la randomisation, 14,0 % étaient d'AG \geq 35 à <37 semaines ; 86,0 % étaient d'AG \geq 37 semaines ; 51,6 % étaient de sexe masculin ; 53,5 % étaient de type caucasien ; 28,4 % étaient d'origine africaine ; 3,6 % étaient d'origine asiatique ; 40,0 % pesaient <5 kg (2,5 % <2,5 kg) ; 24,5 % des nourrissons étaient âgés de \leq 1,0 mois, 33,4 % étaient âgés de >1,0 à \leq 3,0 mois, 32,1 % étaient âgés de >3,0 à \leq 6,0 mois et 10,0 % étaient âgés de >6,0 mois.

Les essais ont exclu les nourrissons présentant des antécédents de maladie pulmonaire chronique/dysplasie bronchopulmonaire ou de cardiopathie congénitale (à l'exception des nourrissons présentant une cardiopathie congénitale non compliquée).

Les caractéristiques démographiques et à l'inclusion étaient comparables entre le groupe nirsévimab et le groupe placebo dans les deux essais.

Le critère d'évaluation principal pour les essais D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) était l'incidence des infections des voies respiratoires inférieures nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) causées par le VRS avec confirmation par RT-PCR (IVRI VRS PCM), principalement définies comme bronchiolite ou pneumonie, dans les 150 jours suivant l'administration. Une IVRI est définie par l'observation de l'un des signes suivants à l'examen physique indiquant une atteinte des voies respiratoires inférieures (ex. ronchi, râles, râles crépitants ou sibilants) ; et d'au moins un signe de sévérité clinique (augmentation de la fréquence respiratoire, hypoxémie, insuffisance hypoxémique ou respiratoire aiguë, survenue d'une apnée, battement des ailes du nez, tirage, gémissements ou déshydratation due à la détresse respiratoire). Le critère d'évaluation secondaire était l'incidence de l'hospitalisation chez les nourrissons atteints d'une

IVRI VRS PCM. L'hospitalisation liée au VRS était définie comme une hospitalisation pour une IVRI avec un test VRS positif, ou une aggravation de la fonction respiratoire avec un test VRS positif chez un patient déjà hospitalisé. L'IVRI VRS PCM très sévère a également été évaluée, définie comme une IVRI VRS PCM avec hospitalisation et nécessité d'une supplémentation en oxygène ou de solutés intraveineux.

L'efficacité du nirsévimab chez des nourrissons nés à terme et prématurés (AG \geq 29 SA) au cours de leur première saison VRS contre l'IVRI VRS PCM, l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation et l'IVRI VRS PCM très sévère sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Efficacité chez les nourrissons nés à terme et prématurés contre l'IVRI VRS PCM, l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation et l'IVRI VRS PCM très sévère durant les 150 jours suivant l'administration, dans les essais D5290C00003 et MELODY (cohorte principale)

Groupe	Traitement	N	Incidence % (n)	Efficacité ^a (IC à 95 %)
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG \geq 29 à <35 SA (essai D5290C00003) ^b	Nirsévimab	969	2,6 (25)	70,1 % (52,3, 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Nés à terme et prématurés légers AG \geq 35 SA (essai MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	1,2 (12)	74,5 % (49,6, 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM avec hospitalisation durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG \geq 29 à <35 SA (essai D5290C00003) ^b	Nirsévimab	969	0,8 (8)	78,4 % (51,9, 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Nés à terme et prématurés légers AG \geq 35 SA (essai MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	0,6 (6)	62,1 % (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Efficacité chez les nourrissons contre l'IVRI VRS PCM très sévère durant les 150 jours suivant l'administration				
Grands prématurés et prématurés moyens AG \geq 29 à <35 SA (essai D5290C00003) ^b	Nirsévimab	969	0,4 (4)	87,5 % (62,9, 95,8) ^d
	Placebo	484	3,3 (16)	
Nés à terme et prématurés légers AG \geq 35 SA (essai MELODY cohorte principale)	Nirsévimab	994	0,5 (5)	64,2 % (-12,1, 88,6) ^d
	Placebo	496	1,4 (7)	

^a Basé sur une réduction du risque relatif versus placebo

^b Tous les sujets ayant reçu 50 mg quel que soit le poids

^c Multiplicité pré-spécifiée contrôlée ; valeur de p = < 0,001.

^d Pas de contrôle de la multiplicité

Les résultats des analyses de sous-groupe du critère d'évaluation principal de l'efficacité par âge gestationnel, sexe, origine ethnique et région étaient cohérents avec ceux de la population générale.

La sévérité des cas survenus en dépit de l'administration du traitement chez les sujets hospitalisés pour une IVRI VRS PCM a été évaluée. Le pourcentage de sujets ayant nécessité une supplémentation en oxygène était de 44,4 % (4/9) vs 81,0 % (17/21), le pourcentage de sujets ayant nécessité une ventilation en pression positive continue [PPC]/canule nasale à haut débit [CNHD] était de 11,1 % (1/9) vs 23,8 % (5/21), et le pourcentage de sujets admis en unité de soins intensifs était de 0 % (0/9) vs 28,6 % (6/21), respectivement pour nirsévimab vs placebo.

L'essai MELODY a continué à recruter des nourrissons après l'analyse principale, et au total 3 012 nourrissons ont été randomisés pour recevoir Beyfortus (2 009) ou un placebo (1 003). L'efficacité du nirsévimab contre les IVRI VRS PCM, IVRI VRS PCM avec hospitalisation et IVRI VRS PCM très sévères durant les 150 jours après l'administration 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.

Efficacité contre l'IVRI VRS PCM chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS (essai MEDLEY)

Dans l'essai MEDLEY, un total de 925 nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels des nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale et des nourrissons prématurés d'AG < 35 semaines, ont été randomisés à l'entrée dans leur première saison à VRS. Les nourrissons ont reçu une dose unique en IM (2:1) de nirsévimab (50 mg de nirsévimab pour un poids <5 kg ou 100 mg de nirsévimab pour un poids ≥5 kg lors de l'administration) ou 5 doses mensuelles en IM de 15 mg/kg de palivizumab. Lors de la randomisation, 21,6 % étaient d'AG <29 semaines ; 21,5 % étaient d'AG ≥29 à <32 semaines ; 41,9 % étaient d'AG ≥32 à <35 semaines ; 14,9 % étaient d'AG ≥35 semaines. Parmi ces nourrissons, 23,6 % étaient porteurs d'une maladie pulmonaire chronique ; 11,2 % étaient porteurs d'une cardiopathie congénitale ; 53,5 % étaient de sexe masculin ; 79,2 % étaient de type caucasien ; 9,5 % étaient d'origine africaine ; 5,4 % étaient d'origine asiatique ; 56,5 % pesaient <5 kg (9,7 % pesaient <2,5 kg) ; 11,4 % des nourrissons étaient âgés de ≤1,0 mois, 33,8 % étaient âgés de >1,0 à ≤3,0 mois, 33,6 % étaient âgés de >3,0 mois à ≤6,0 mois et 21,2 % étaient âgés de >6,0 mois.

L'efficacité du nirsévimab chez les nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS est extrapolée à partir de l'efficacité du nirsévimab dans les essais D5290C00003 et MELODY (cohorte principale) sur la base de l'exposition pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). Dans l'essai MEDLEY, l'incidence de l'IVRI VRS PCM durant les 150 jours suivant l'administration était de 0,6 % (4/616) dans le groupe nirsévimab et de 1,0 % (3/309) dans le groupe palivizumab.

Durée de la protection

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

5.2 Propriétés 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.

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

Le nirsévimab est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 κ qui est dégradé par des enzymes protéolytiques largement réparties dans le corps et non métabolisé par les enzymes hépatiques.

Élimination

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

Populations particulières

Origine ethnique

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

Insuffisance rénale

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour étudier l'effet de l'insuffisance rénale. Anticorps monoclonal de type IgG caractéristique, 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.

Insuffisance hépatique

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour étudier l'effet de l'insuffisance hépatique. Du fait que la principale voie d'élimination des anticorps monoclonaux de type IgG n'est pas la voie hépatique, une modification de la fonction hépatique ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du nirsévimab.

Nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les essais D5290C00003 et MELODY (cohorte principale), une corrélation positive a été observée entre une aire sous la courbe (ASC) sérique (basée sur la clairance à la visite initiale) supérieure à 12,8 mg jour/mL et une incidence d'IVRI VRS PCM inférieure. La posologie

recommandée, à savoir l'administration d'une dose de 50 mg ou 100 mg en injection intramusculaire chez les nourrissons au cours de leur première saison à VRS, a été retenue sur la base de ces résultats.

Dans l'essai MEDLEY, >80 % des nourrissons à plus haut risque d'infection sévère par le VRS, parmi lesquels de très grands prématurés (AG <29 SA) et des nourrissons porteurs d'une maladie pulmonaire chronique ou d'une cardiopathie congénitale, 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 (voir rubrique 5.1).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration répétée et de réactivité tissulaire croisée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine
Chlorhydrate de L-arginine
Saccharose
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Beyfortus peut être conservé à température ambiante (20°C - 25°C) à l'abri de la lumière pendant 8 heures au maximum. Une fois ce délai écoulé, la seringue doit être jetée.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Ne pas agiter et ne pas exposer à la chaleur directe.

Conserver la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Seringue préremplie siliconée en verre type I à embout luer lock munie d'une butée de piston à revêtement FluroTec.

Chaque seringue préremplie contient 0,5 mL ou 1 mL de solution.

Présentations :

- 1 ou 5 seringues préremplies sans aiguilles.
- 1 seringue préremplie conditionnée avec deux aiguilles distinctes de différentes tailles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament doit être administré par un professionnel de santé formé utilisant des techniques aseptiques afin de garantir la stérilité du produit.

Contrôler à l'œil nu que le médicament ne présente aucune particule ni aucune décoloration avant l'administration. Le médicament est une solution limpide à opalescente, incolore à jaune. Ne pas injecter si le liquide est trouble, décoloré ou s'il contient de grandes particules ou des corps étrangers.

Ne pas utiliser si la seringue préremplie est tombée ou est endommagée ou si le joint de sécurité sur l'emballage extérieur a été brisé.

Élimination

Chaque seringue préremplie est à usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1689/001 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique
EU/1/22/1689/002 50 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles
EU/1/22/1689/003 50 mg, 5 seringues préremplies à usage unique
EU/1/22/1689/004 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique
EU/1/22/1689/005 100 mg, 1 seringue préremplie à usage unique avec aiguilles
EU/1/22/1689/006 100 mg, 5 seringues préremplies à usage unique

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14 mars 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2023

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>