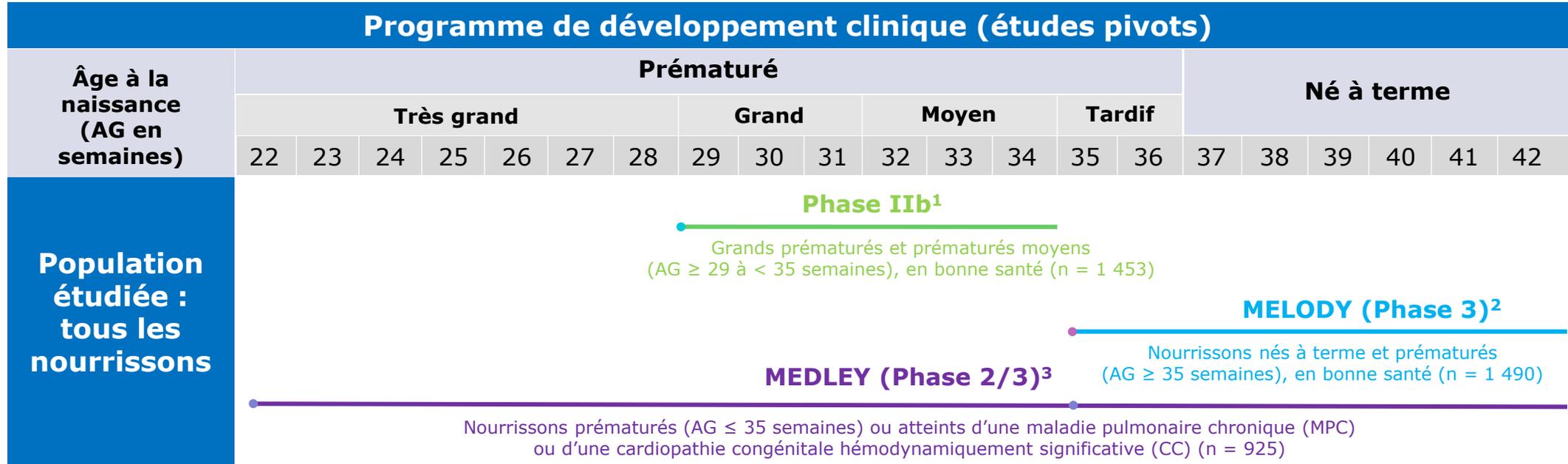




BEYFORTUS® : NIRSEVIMAB

ETUDES EFFICACITE / TOLERANCE / IMMUNOGENICITE

Dr HAAS Hervé
Centre Hospitalier Princesse
Grace Monaco



Phase IIb

MELODY

Critère d'évaluation principal

Incidence des Infections des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration

MEDLEY

Critère d'évaluation principal

Sécurité d'emploi de Nirsevimab évaluée jusque J+360 suivant l'administration

Définition des cas d'IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale (IVRI VRS PCM)

Critère d'évaluation principal : Incidence des **IVRI dues au VRS** confirmées par RT-PCR, **nécessitant une prise en charge médicale** (incluant les hospitalisations), dans les 150 jours suivant l'administration.

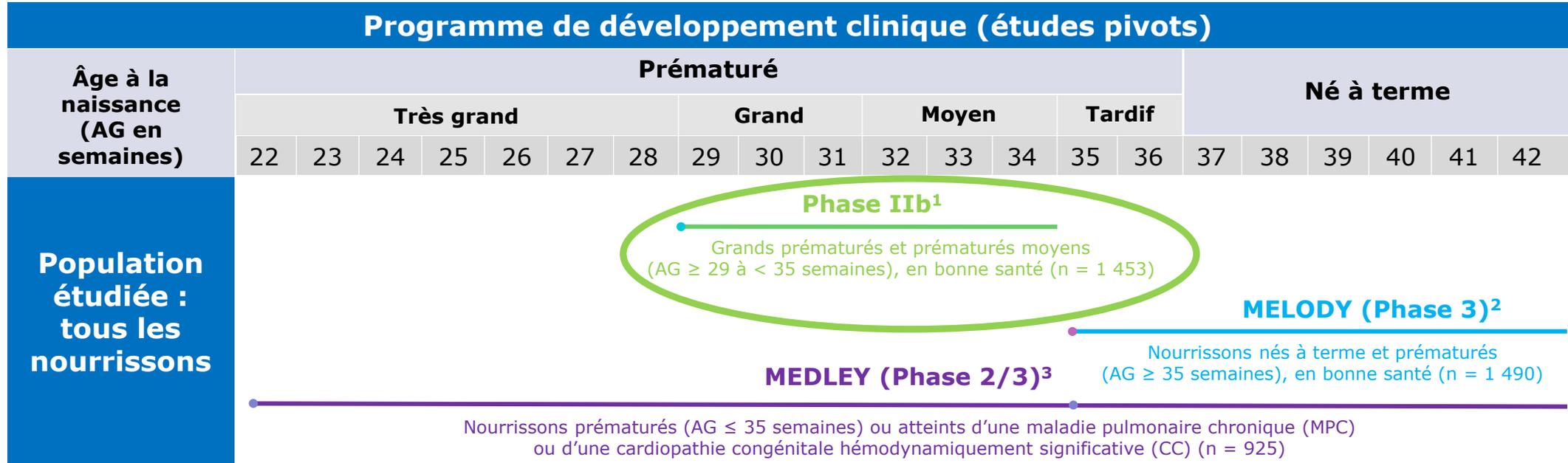
VRS confirmé	+ observation d'un des signes suivants à l'examen physique	+ au moins un signe de sévérité clinique
Positif par test RT-PCR du laboratoire centralisé	<ul style="list-style-type: none">• Ronchi• Râles• Râles crépitants• Râles sibilants : respiration sifflante	<ul style="list-style-type: none">• Augmentation de la fréquence respiratoire^a• Hypoxémie[†]• Insuffisance hypoxémique ou respiratoire aiguë• Survenue d'une apnée• Battement des ailes du nez• Tirage[§]• Gémissements• Déshydratation liée à une détresse respiratoire

^aAugmentation de la FR au repos (< 2 mois : ≥ 60 /min ; 2 à 6 mois : ≥ 50 /min ; 6 mois à 2 ans : ≥ 40 /min).

[†]**Saturation en oxygène dans l'air ambiant < 95 % aux altitudes ≤ 1 800 mètres** ou < 92 % aux altitudes > 1 800 mètres.

[§]Tirage intercostal, sous-costal ou supraventriculaire.

IVRI : Infections des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*



Phase IIb

MELODY

Critère d'évaluation principal

Incidence des Infections des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration

MEDLEY

Critère d'évaluation principal

Sécurité d'emploi de Nirsevimab évaluée jusque J+360 suivant l'administration

Étude de phase IIb

Prévention des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale

Chez des grands prématurés et des prématurés moyens d'âge gestationnel ≥ 29 à < 35 SA, en bonne santé

Méthodologie de l'étude de **PHASE IIb**

Schéma et objectif de l'étude¹	<ul style="list-style-type: none">• Étude randomisée réalisée en double aveugle et contrôlée <i>versus</i> placebo,• Visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Nirsevimab,• Chez des grands prématurés et des prématurés moyens* d'AG ≥ 29 à < 35 semaines en bonne santé, entrant dans leur première saison à VRS et âgés de moins de 1 an.
Nourrissons inclus	1453 nourrissons inclus : <ul style="list-style-type: none">• Bras Nirsevimab 50 mg : n=969• Bras Placebo : n=484
Schéma d'administration	Une dose unique administrée par voie intramusculaire de : <ul style="list-style-type: none">• Nirsevimab 50 mg• Placebo
Durée	Saison VRS 2016/2017
Pays	164 sites de 23 pays des hémisphères nord et sud
Critère d'évaluation principal	Incidence des IVRI dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale (incluant les hospitalisations) dans les 150 jours suivant l'administration.
Critère d'évaluation secondaire	Incidence des hospitalisations pour une IVRI due au VRS confirmée par RT-PCR dans les 150 jours suivant l'administration.

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*

Griffin MP *et al.* *N Engl J Med* 2020;383:415-25

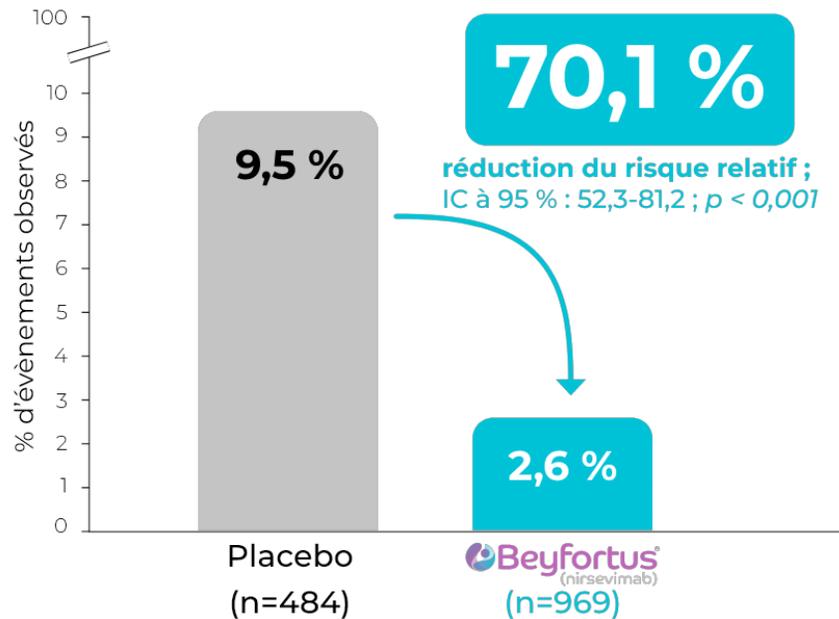
Réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale¹

Chez des grands prématurés et des prématurés moyens d'âge gestationnel ≥ 29 à < 35 SA, en bonne santé

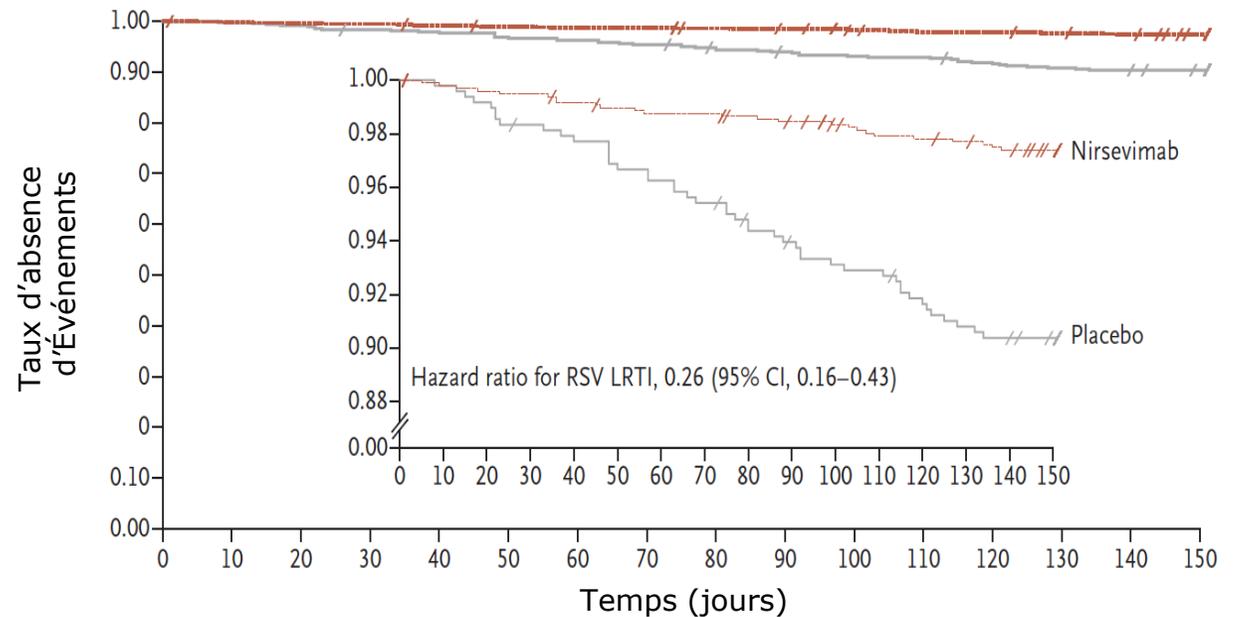
Critère d'évaluation principal

Incidence des IVRI dues au VRS

confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration



Courbe de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première IVRI à VRS nécessitant une prise en charge médicale



No. at Risk

Nirsevimab	969	962	960	959	955	952	950	950	946	943	937	932	931	929	925	920
Placebo	484	480	477	472	469	464	462	458	451	448	444	443	436	432	429	427

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

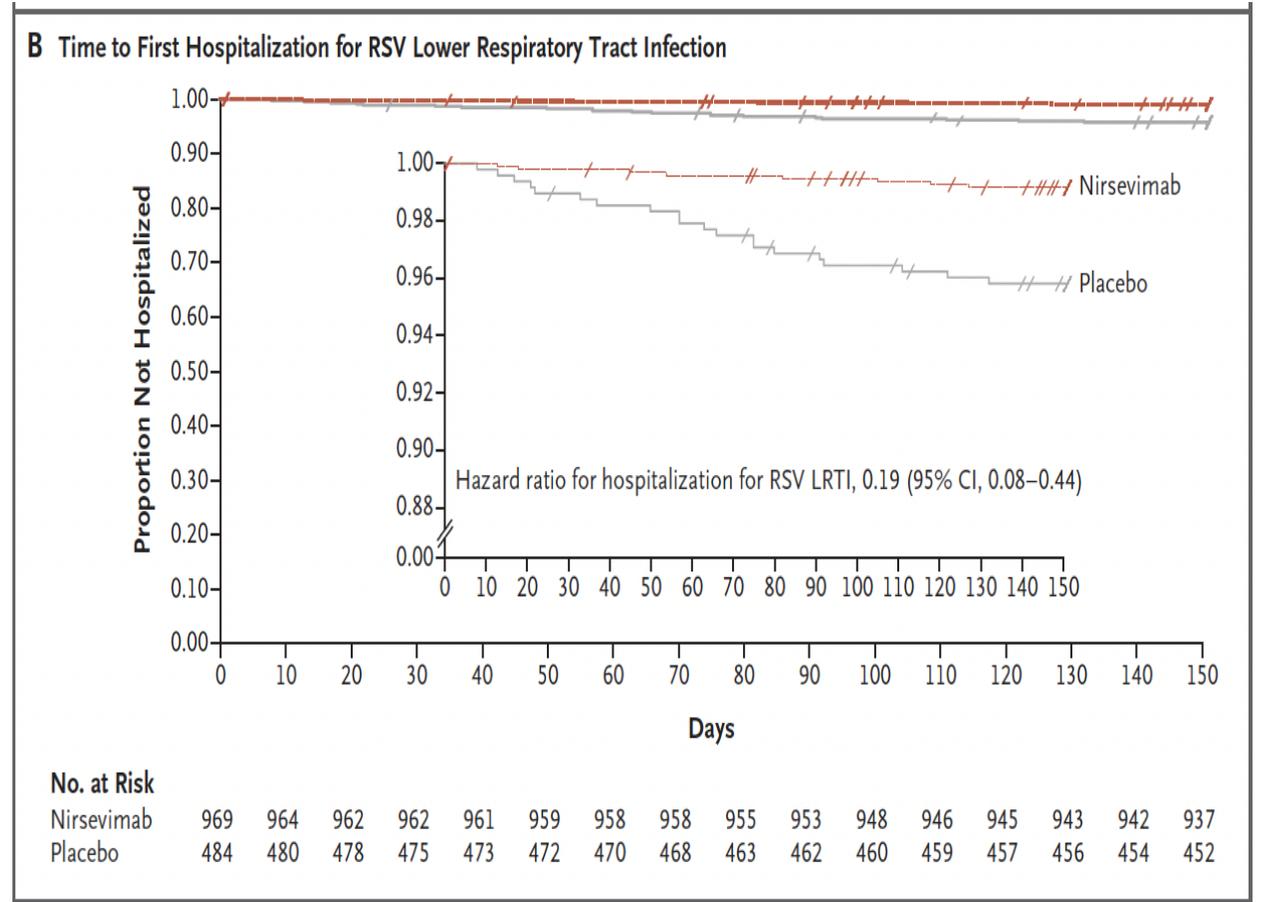
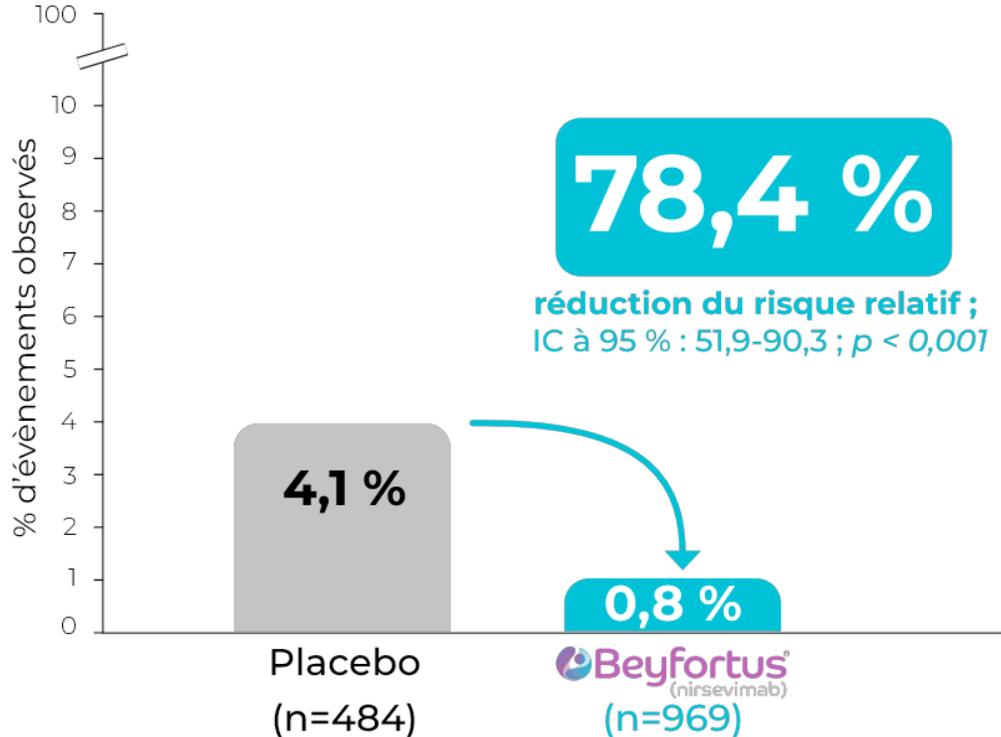
Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020;383:415-25

Réduction des hospitalisations pour une IVRI due au VRS

Chez des grands prématurés et des prématurés moyens d'âge gestationnel ≥ 29 à < 35 SA, en bonne santé

Critère d'évaluation secondaire

Incidence des hospitalisations pour une IVRI due au VRS confirmée par RT-PCR, dans les 150 jours suivant l'administration



IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020;383:415-25

Réduction des hospitalisations pour une IVRI due au VRS

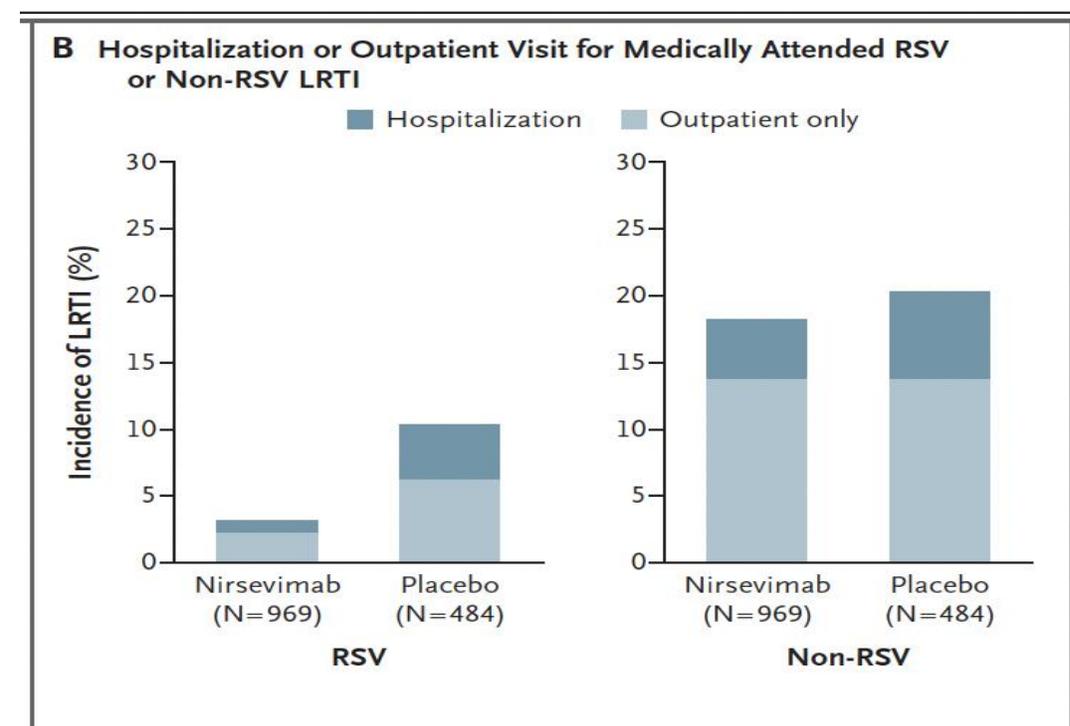
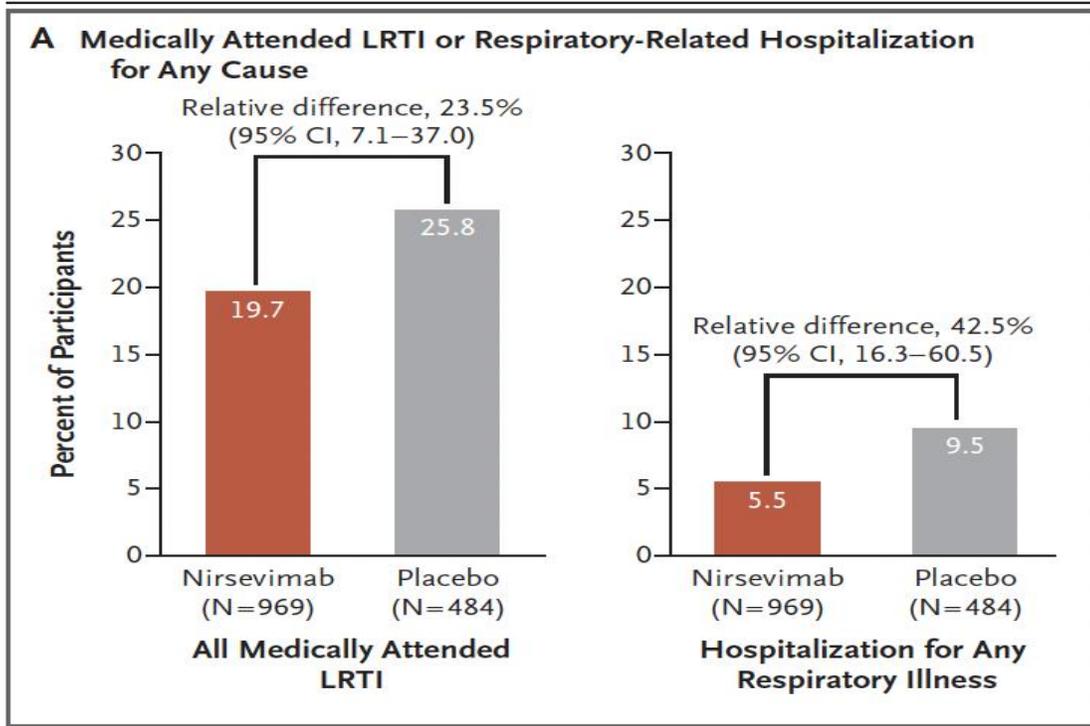
Chez des grands prématurés et des prématurés moyens d'âge gestationnel ≥ 29 à < 35 SA, en bonne santé

Critère d'évaluation secondaire

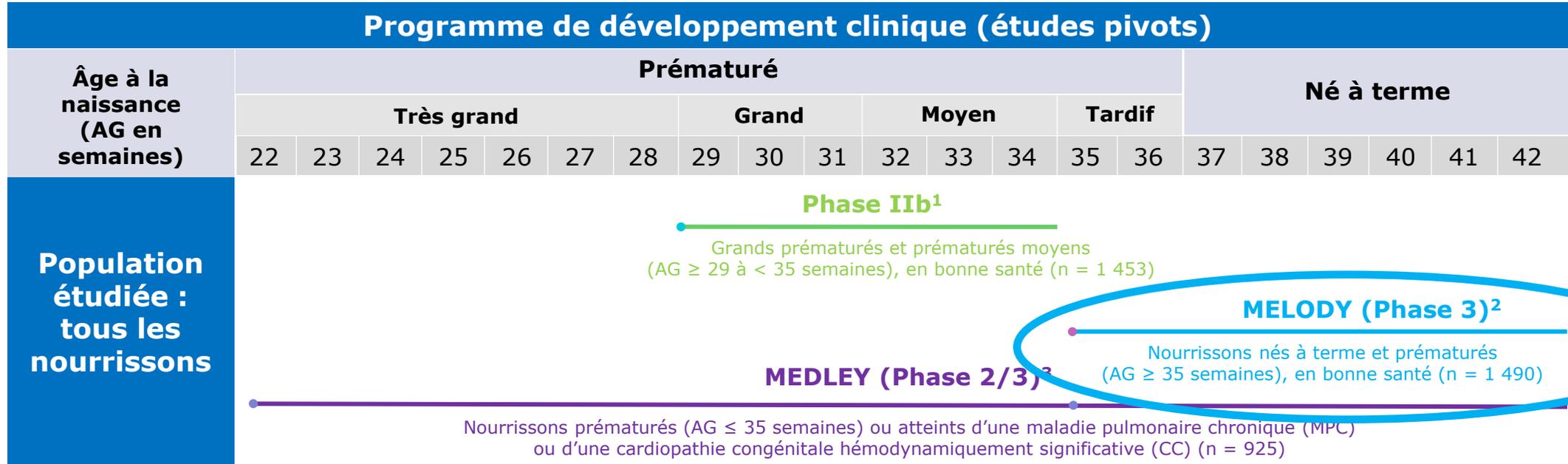
% de patients avec IVRI nécessitant un traitement médical ou une hospitalisation pour motif respiratoire (dû au VRS ou non) jusqu'à 150 jours après nirsevimab ou placebo.

Critère d'évaluation secondaire

% de patients avec IVRI associée ou non au VRS ayant fait l'objet d'un traitement médical et qui ont eu une consultation ambulatoire ou une hospitalisation jusqu'à 150 jours après nirsevimab ou placebo.



IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction
Griffin MP et al. *N Engl J Med* 2020;383:415-25



Phase IIb

MELODY

Critère d'évaluation principal

Incidence des Infections des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration

MEDLEY

Critère d'évaluation principal

Sécurité d'emploi de Nirsevimab évaluée jusque J+360 suivant l'administration

Étude de phase III – MELODY

Prévention des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale

Chez des nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 35 semaines, en bonne santé¹⁻³

Méthodologie de l'étude MELODY

Schéma et objectif de l'étude¹	<ul style="list-style-type: none">• Étude randomisée de phase III réalisée en double aveugle et contrôlée <i>versus</i> placebo,• Visant à évaluer l'efficacité et la tolérance de Nirsevimab,• Chez des nourrissons nés à terme & prématurés d'AG ≥ 35 semaines, en bonne santé, entrant dans leur première saison de circulation du VRS et âgés de moins de 1 an.
Nourrissons inclus	1490 nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 35 semaines en bonne santé inclus : <ul style="list-style-type: none">• Bras Nirsevimab : n=994• Bras Placebo : n=496
Schéma d'administration	Une dose unique administrée par voie intramusculaire de : <ul style="list-style-type: none">• Nirsevimab (50 mg si < 5 kg ; 100 mg si ≥ 5 kg)• Placebo
Durée	Saison VRS 2019/2020
Pays	160 sites de 21 pays des hémisphères nord et sud
Critère d'évaluation principal	Incidence des IVRI dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale , dans les 150 jours suivant l'administration.
Critère d'évaluation secondaire	Incidence des hospitalisations pour une IVRI due au VRS confirmée par RT-PCR, dans les 150 jours suivant l'administration.

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : *Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction*

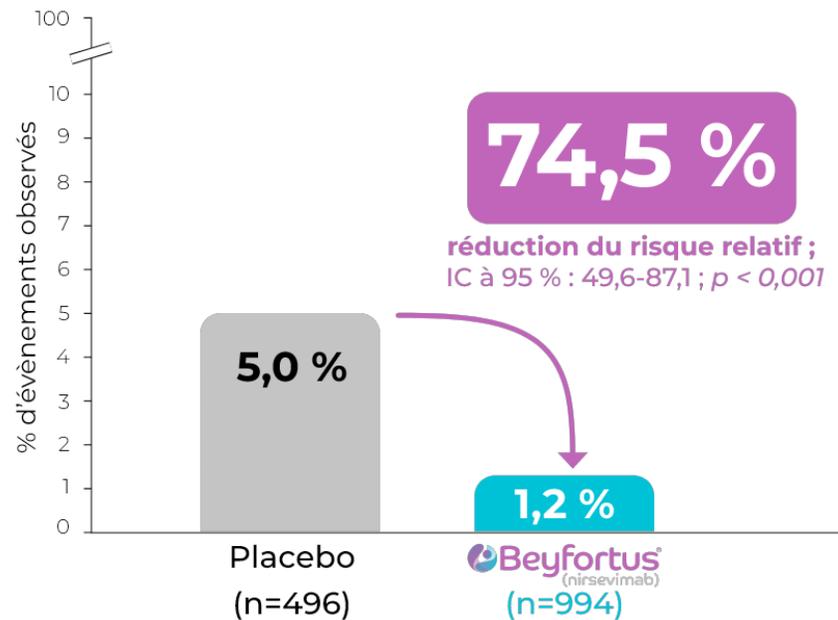
Hammitt LL *et al.* *N Engl J Med* 2022;386:837-46

Réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale - MELODY

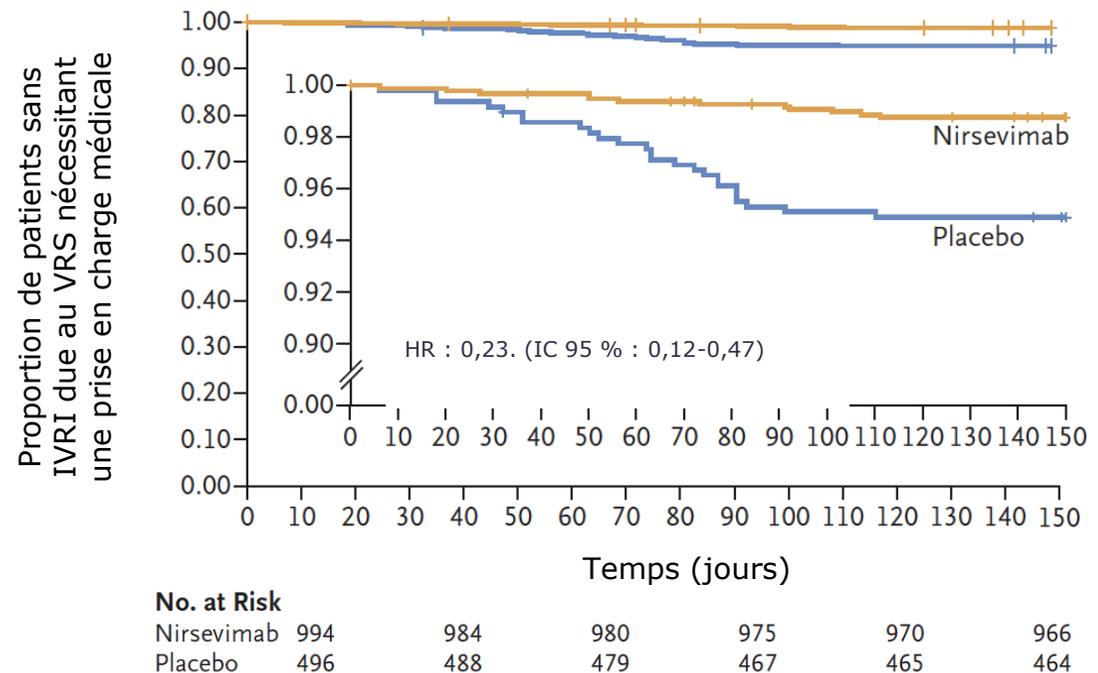
Chez des nourrissons nés à terme et prématurés d'AG \geq 35 SA, en bonne santé

Critère d'évaluation principal

Incidence des IVRI dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration



Courbe de Kaplan-Meier pour le délai jusqu'à la première IVRI due au VRS nécessitant une prise en charge médicale (Patient en ITT)



IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Hammit LL et al. N Engl J Med 2022;386:837-46

Réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale - MELODY

Chez des nourrissons nés à terme et prématurés d'AG ≥ 35 SA, en bonne santé

	Placebo group (n=786)			Nirsevimab group (n=1564)			Relative risk reduction (95% CI)*
	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	
Any antibiotic prescription	157 (20%)	269	34.6 (29.0–41.2)	258 (16%)	409	26.4 (22.8–30.6)	23.6% (3.8–39.3)
Outpatient visits for LRTI	133 (17%)	219	28.1 (23.5–33.8)	171 (11%)	253	16.3 (13.9–19.3)	41.9% (25.7–54.6)

LRTI=lower respiratory tract infection. *Percentage reduction in number of events per 100 infants per RSV season (5 months) in the nirsevimab group versus the placebo group.

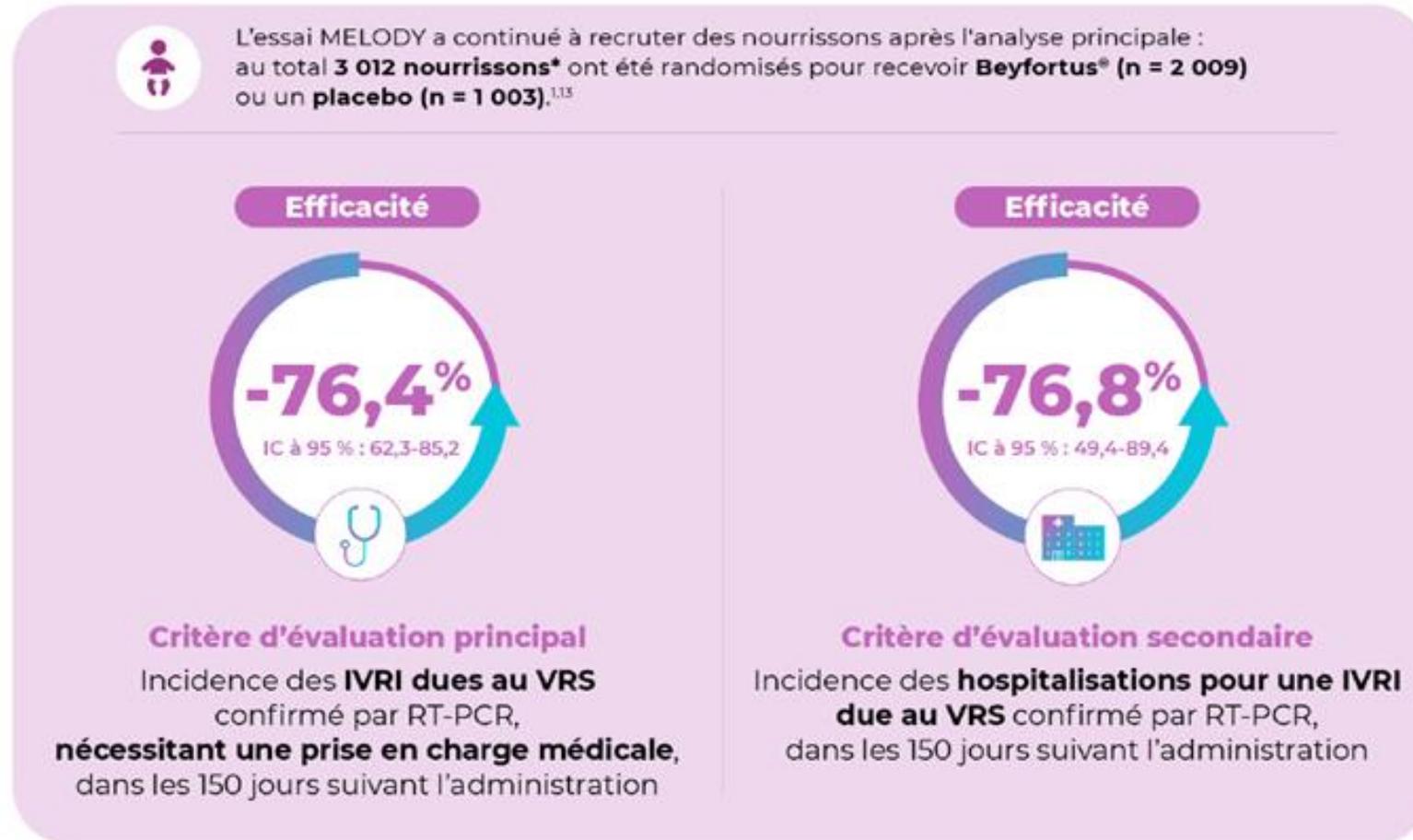
Table 3: Outpatient visits per LRTI and antibiotic prescription for any cause up to 150 days post-dose (intention-to-treat population)

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Hammitt LL *et al.* *N Engl J Med* 2022;386:837-46

Réduction des IVRI dues au VRS nécessitant une prise en charge médicale

MELODY ALL SUBJECT : étude post-hoc, extrapolation aux nourrissons avec cardiopathie congénitale et maladie pulmonaire chronique



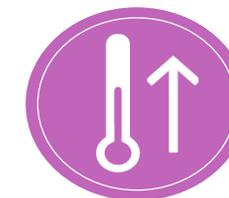
IC : Intervalle de Confiance ; IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; RT-PCR : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction ; VRS : Virus Respiratoire Syncytial. *Nourrissons nés à terme et prématurés (âge gestationnel \geq 35 semaines).

Un bon profil de tolérance

Les **effets indésirables rapportés** étaient **peu fréquents**
 $\geq 1/1000$ à $< 1/100$

Table 4. Adverse Events That Occurred through 360 Days after the Injection.*

Variable	Nirsevimab (N = 987)	Placebo (N = 491)	Total (N = 1478)
	<i>no. of participants (%)</i>		
Any adverse event	863 (87.4)	426 (86.8)	1289 (87.2)
Considered to be related to the trial regimen	10 (1.0)	7 (1.4)	17 (1.2)
Occurred ≤ 1 day after the injection	18 (1.8)	3 (0.6)	21 (1.4)
Occurred ≤ 3 days after the injection	56 (5.7)	23 (4.7)	79 (5.3)
Occurred ≤ 7 days after the injection	132 (13.4)	63 (12.8)	195 (13.2)
Adverse event of grade ≥ 3 severity	36 (3.6)	21 (4.3)	57 (3.9)
Adverse event that resulted in death	3 (0.3)	0	3 (0.2)
Serious adverse event†	67 (6.8)	36 (7.3)	103 (7.0)
Considered to be related to the trial regimen	0	0	0
Adverse event of special interest‡	1 (0.1)	0	1 (0.1)
Adverse event related to Covid-19	7 (0.7)	7 (1.4)	14 (0.9)
Confirmed case of Covid-19§	6 (0.6)	6 (1.2)	12 (0.8)
Adverse event suspected to be related to Covid-19¶	1 (0.1)	1 (0.2)	2 (0.1)



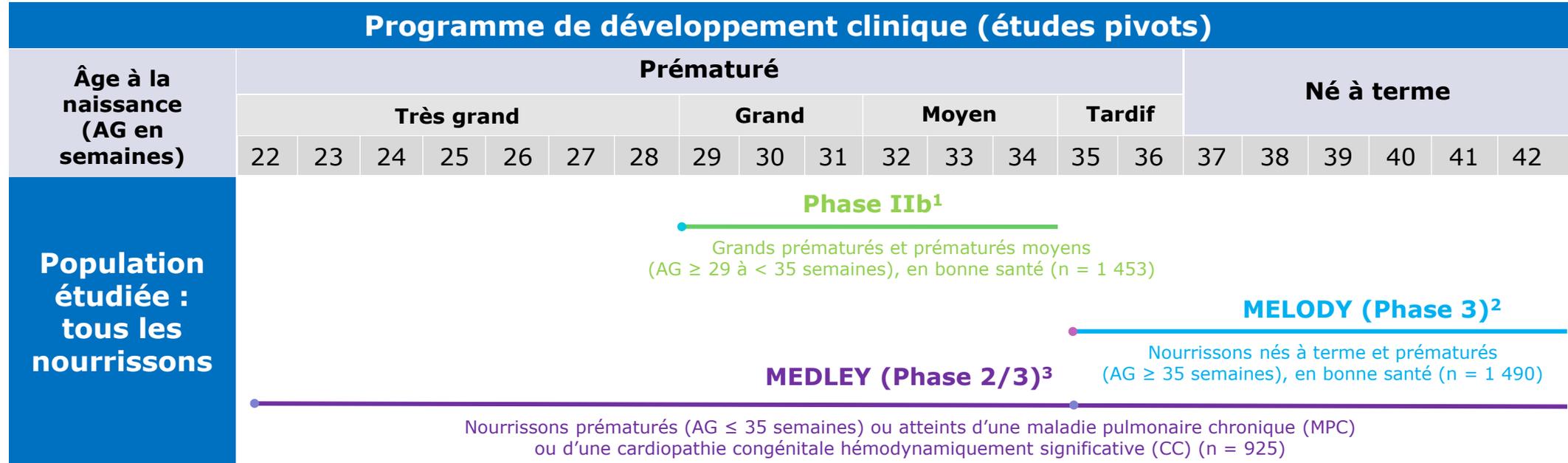
Pyrexie



Réaction au site
d'injection
(réaction, douleur,
induration, œdème,
gonflement)



Éruptions
cutanées



Phase IIb

MELODY

Critère d'évaluation principal

Incidence des Infections des Voies Respiratoires Inférieures (IVRI) dues au VRS confirmées par RT-PCR, nécessitant une prise en charge médicale, dans les 150 jours suivant l'administration

MEDLEY

Critère d'évaluation principal

Sécurité d'emploi de Beyfortus® évaluée jusque J+360 suivant l'administration

Étude de phase II-III – MEDLEY

Sécurité d'emploi

Chez des nourrissons prématurés d'AG ≤ 35 semaines ou atteints d'une maladie pulmonaire chronique (MPC) ou d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative (CC)^{1,2}

Méthodologie de l'étude MEDLEY

Schéma et objectif de l'étude¹	<ul style="list-style-type: none">Étude randomisée de phase II/III réalisée en double aveugle et contrôlée <i>versus</i> Palivizumab,Visant à évaluer la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de NirsevimabChez des prématurés d'AG ≤ 35 semaines sans CC ou MPC (cohorte de prématurés) ou chez des nourrissons ayant reçu un diagnostic de CC ou de MPC (Cohorte CC/MPC).¹ <i>Tous les nourrissons étaient éligibles pour recevoir du palivizumab, dans leur première année de vie et entraient dans leur première saison du VRS.</i>
Nourrissons inclus	925 nourrissons inclus (918 ayant reçu un traitement) : A. Cohorte de prématurés : <ul style="list-style-type: none">Bras Nirsevimab : n=406Bras Palivizumab : n=206 B. Cohorte CC/MPC : <ul style="list-style-type: none">Bras Nirsevimab : n=208Bras Palivizumab : n=98
Schéma d'administration	<ul style="list-style-type: none">Nirsevimab : 1 dose unique de Nirsevimab + 4 doses de placebo (1 dose par mois), administrées par voie intramusculaire.Palivizumab : 5 doses mensuelles de Palivizumab (15 mg/kg), administrées par voie intramusculaire.
Durée	Saison VRS 2019/2020
Pays	126 sites de 25 pays des hémisphères nord et sud.
Critère d'évaluation principal	<ul style="list-style-type: none">Sécurité d'emploi évaluée jusqu'à 360 jours après l'administration de la dose.
Critères d'évaluation secondaire	<ul style="list-style-type: none">Incidence des IVRI dues au VRS confirmées par RT-PCR nécessitant une prise en charge médicale dans les 150 jours suivant l'administration de la dose.Pharmacocinétique.

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures ; **RT-PCR** : Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction

Domachowske JB, et al. *N Engl J Med* 2022; 386:892-894.

Beyfortus® : profil de tolérance comparable au Palivizumab

Critère d'évaluation principal

Sécurité d'emploi évaluée chez 918 nourrissons à risque plus élevé d'infection sévère par le VRS :

Très grands prématurés d'AG < 29 SA

Nourrissons porteurs de maladie pulmonaire chronique ou de cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative, pendant 1ère saison VRS.

- 2 EI d'intérêt particulier rapportés dans le bras Beyfortus®.
- 6 événements fatals (5 bras Beyfortus® et 1 bras palivizumab).
- Tous les événements fatals jugés non liés au traitement et survenus chez des nrs avec conditions médicales sous-jacentes graves et complexes à l'inclusion.

Table 1. Adverse Events Occurring during Treatment through 360 Days after Administration of the First Dose of Nirsevimab in the As-Treated Population.*

Event	Preterm Cohort		CHD-CLD Cohort	
	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
	<i>number of infants (percent)</i>			
≥1 Adverse event	134 (65.0)	268 (66.0)	72 (73.5)	148 (71.2)
≥1 Treatment-related adverse event	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
≥1 Adverse event of grade ≥3 severity†	7 (3.4)	14 (3.4)	13 (13.3)	30 (14.4)
≥1 Treatment-related adverse event of grade ≥3 severity†	0	0	0	0
Any adverse event with outcome of death (grade 5 severity)†	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
≥1 Serious adverse event‡	11 (5.3)	28 (6.9)	20 (20.4)	40 (19.2)
≥1 Serious adverse event, grade ≥3 adverse event, or both‡	11 (5.3)	28 (6.9)	21 (21.4)	45 (21.6)
≥1 Treatment-related serious adverse event	0	0	0	0
≥1 Adverse event of special interest§	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥1 Covid-19-related adverse event¶	1 (0.5)	8 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.0)



- **A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE)**

SB Drysdale, K Cathie, F Flamein, M Knuf, A Collins, H Hill, F Kaiser, R Cohen, C Felter, NC Vassilouthis, J Jin, M Bangert, S Royal, SN Faust and P Tissieres on behalf of the HARMONIE investigators.

©RichLegg

SB Drysdale, (2023, May 8–12). A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [Oral presentation]. ESPID 2023: Lisbon, Portugal.



HARMONIE STUDY



Type of design	Open-label, multi-center, parallel 2-arm study: nirsevimab compared to no preventive RSV intervention
Phase	IIIb
Control method	Comparison to no preventive intervention
Study population	Healthy infants born ≥ 29 weeks gestational age (WGA) entering their first RSV season and not eligible for palivizumab (born either in-season or out-of-season)
Countries	France, Germany, and the United Kingdom ➤ 250 sites
Level and method of blinding	Open-label
Study intervention assignment method	Randomization will be stratified by the following: <ul style="list-style-type: none"> • Country • Age group at time of randomization (ie, age ≤ 3.0 months, age > 3.0 to ≤ 6.0 months, age > 6.0 months)

- 8058 randomisés :
 - 0-3 Mois: 48,6%
 - 3-6 Mois 23,7%
- **4016** (49.8%) ont reçu le Nirsevimab
- 8026 inclus dans l'étude (16 exclus dans chaque groupe)

Drysdale S, *et al.* Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon, 2023.

- ✓ Réduction de 83,21 % (IC à 95 % 67,77 à 92,04 ; $p < 0,001$) des hospitalisations pour IVRI à VRS, chez les nourrissons <12 mois ayant reçu 1 seule dose de nirsevimab, *versus* nourrissons n'ayant reçu aucun traitement préventif
- ✓ Réduction de 75,71 % (IC à 95 % 32,75 à 92,91 ; $p < 0,001$) de l'incidence des hospitalisations pour IVRI sévères à VRS (taux d'O₂ <90 % et besoin en O₂).
- ✓ Réduction de 58,04 % (IC à 95 % 39,69 à 71,19 ; $p < 0,001$) de l'incidence des hospitalisations pour IVRI, toutes causes confondues, *versus* nourrissons n'ayant bénéficié d'aucune intervention contre le VRS

IVRI : Infection des Voies Respiratoires Inférieures

| Points clés

Une **protection directe et prolongée** de tous les bébés au cours de leur première saison de circulation du VRS.

Une **efficacité démontrée** contre les infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS.

Un **bon profil de tolérance**.

Une **seule injection** protège durant toute la saison de circulation du VRS, quel que soit le mois de naissance.