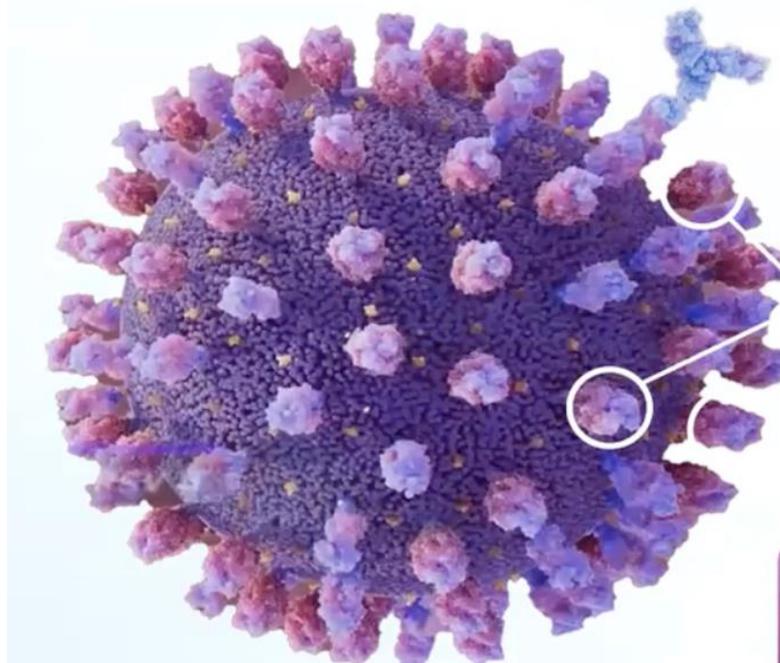


NIRSEVIMAB (Beyfortus) PALIVIZUMAB (Synagis)

**Grande et très grande prématurité.
Cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative.**

Olivier Romain.
Aucun lien ou conflit d'intérêt.



I. Alternative
Beyfortus – Synagis

II. Signification SMR et ASMR

III. 2^{ème} saison: 9 – 24 mois

I. AMM Synagis 1999 (Abbott)

Arrêté du 3 novembre 1999 modifiant la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics

NOR : MESS9923420A

[JORF n°263 du 13 novembre 1999](#)

Avis de la Commission de Transparence (CT) 2007

Service Médical Rendu (SMR) faible.

Amélioration du Service Medical Rendu
(ASMR) mineure Niveau IV

• RCP Synagis 2022 (AstraZeneca)

AMM EU/1/99/117/003 ; CIP 3400930072318 (2014, RCP rév 13.07.2022)
flacon de 0,5 ml.
EU/1/99/117/004 ; CIP 3400930072325 (2014, RCP rév 13.07.2022)
flacon de 1 ml.

**Prix ou tarif de
responsabilité (HT)
par UCD :**

UCD 3400894209621 (1 flacon de 0,5 ml) : 403,436 euros.

UCD 3400894209799 (1 flacon de 1 ml) : 669,926 euros.

Collect et inscrit sur la liste de rétrocession avec prise en charge à 100 % dans les indications précisées ci-après :

- Enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale.
- Enfants âgés de moins de 2 ans, au début de la période épidémique, anciens prématurés nés à un terme inférieur ou égal à 32 semaines et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires, dont la sévérité est attestée par une oxygénodépendance supérieure à 28 jours en période néonatale, qui ont nécessité un traitement pour dysplasie bronchopulmonaire au cours des 6 derniers mois.
- Enfants âgés de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative telle que définie par la filiale de cardiologie pédiatrique de la Société française de cardiologie.

723 000 Naissances en 2022*

• Prématurité

On distingue trois niveaux de prématurité :

- la **prématurité moyenne**, qui correspond à une naissance **entre la 32^e et la 36^e semaine d'aménorrhée révolue** (7 mois à 8 mois de grossesse),
- la **grande prématurité**, pour les naissances qui interviennent **entre la 28^e et la 32^e SA** (6 mois à 7 mois de grossesse),
- la **très grande prématurité**, pour les naissances **avant 28 semaines**, soit en deçà de 6 mois de grossesse.

**55 000
naissances**

par an en France, dont

**15 % de grands et
5 % de très grands
prématurés**



**Nouveau-nés et nourrissons
à haut risque de bronchiolite grave.
(prématurés éligibles et cardiopathies éligibles)**

Population estimée à 6 000 chaque année

DONNÉES CLINIQUES

SYNAGIS

- Métaanalyse 2021: nourrissons nés prématurés
- Efficacité Synagis vs placebo
- Nombre d'hospitalisations pour infection à VRS réduit de 55% (4,8% vs 10,6% $p < 0,001$)

BEYFORTUS

- Étude Phase IIb: nouveau-nés > 29 SA et $< 34 + 6$ SA, sans indication de Synagis.
- Comparaison Beyfortus vs placebo.
- Nombre d'hospitalisations pour infection à VRS réduit de 78% (0,8% vs 4,1% $p < 0,001$)

< 29 SA Beyfortus vs Synagis.

Pas de comparaison clinique de supériorité ou de non-infériorité

Effets secondaires similaires

MEDLEY Study Group

Table 20 Demographic and Baseline Characteristics for Overall Population, Preterm and CLD/CHD Cohorts (Season 1) – ITT Population

Characteristic	Overall			Preterm			CLD/CHD		
	Palivizumab (N = 309)	Nirsevimab (N = 616)	Total (N = 925)	Palivizumab (N = 208)	Nirsevimab (N = 407)	Total (N = 615)	Palivizumab (N = 101)	Nirsevimab (N = 209)	Total (N = 310)
Weight group on Day 1, n (%)									
< 5 kg	174 (57.2)	344 (56.1)	518 (56.5)	123 (59.7)	243 (60.0)	366 (59.9)	51 (52.0)	101 (48.6)	152 (49.7)
≥ 5 kg	130 (42.8)	269 (43.9)	399 (43.5)	83 (40.3)	162 (40.0)	245 (40.1)	47 (48.0)	107 (51.4)	154 (50.3)
Gestational age group, n (%)									
< 29 weeks	70 (22.7)	130 (21.1)	200 (21.6)	28 (13.5)	49 (12.0)	77 (12.5)	42 (41.6)	81 (38.8)	123 (39.7)
≥ 29 to < 32 weeks	71 (23.0)	128 (20.8)	199 (21.5)	59 (28.4)	91 (22.4)	150 (24.4)	12 (11.9)	37 (17.7)	49 (15.8)
≥ 32 to < 35 weeks	126 (40.8)	262 (42.5)	388 (41.9)	114 (54.8)	235 (57.7)	349 (56.7)	12 (11.9)	27 (12.9)	39 (12.6)
≥ 35 weeks	42 (13.6)	96 (15.6)	138 (14.9)	7 (3.4)	32 (7.9)	39 (6.3)	35 (34.7)	64 (30.6)	99 (31.9)
Birth weight group, n (%)									
≤ 2.5 kg	274 (88.7)	534 (86.7)	808 (87.4)	203 (97.6)	375 (92.1)	578 (94.0)	71 (70.3)	159 (76.1)	230 (74.2)
> 2.5 kg	35 (11.3)	82 (13.3)	117 (12.6)	5 (2.4)	32 (7.9)	37 (6.0)	30 (29.7)	50 (23.9)	80 (25.8)
Multiple birth, n (%)									
Yes	107 (34.6)	189 (30.7)	296 (32.0)	90 (43.3)	149 (36.6)	239 (38.9)	17 (16.8)	40 (19.1)	57 (18.4)
No	202 (65.4)	427 (69.3)	629 (68.0)	118 (56.7)	258 (63.4)	376 (61.1)	84 (83.2)	169 (80.9)	253 (81.6)
CHD, n (%)	34 (11.0)	70 (11.4)	104 (11.2)	0	0	0	34 (33.7)	70 (33.5)	104 (33.5)
CLD, n (%)	70 (22.7)	147 (23.9)	217 (23.5)	0	0	0	70 (69.3)	147 (70.3)	217 (70.0)
Down syndrome, n (%)	3 (1.0)	9 (1.5)	12 (1.3)	0	2 (0.5)	2 (0.3)	3 (3.0)	7 (3.3)	10 (3.2)
Cystic fibrosis, n (%)	0	2 (0.3)	2 (0.2)	0	2 (0.5)	2 (0.3)	0	0	0

^a Each race category counts subjects who selected only that category; "Multiple categories checked" counts subjects who selected more than one race category. CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; ITT = intent-to-treat; n = number of patients in category; N = number of patients.

Safety and pharmacokinetics of nirsevimab for prevention of RSV disease in children with congenital heart disease or chronic lung disease of prematurity

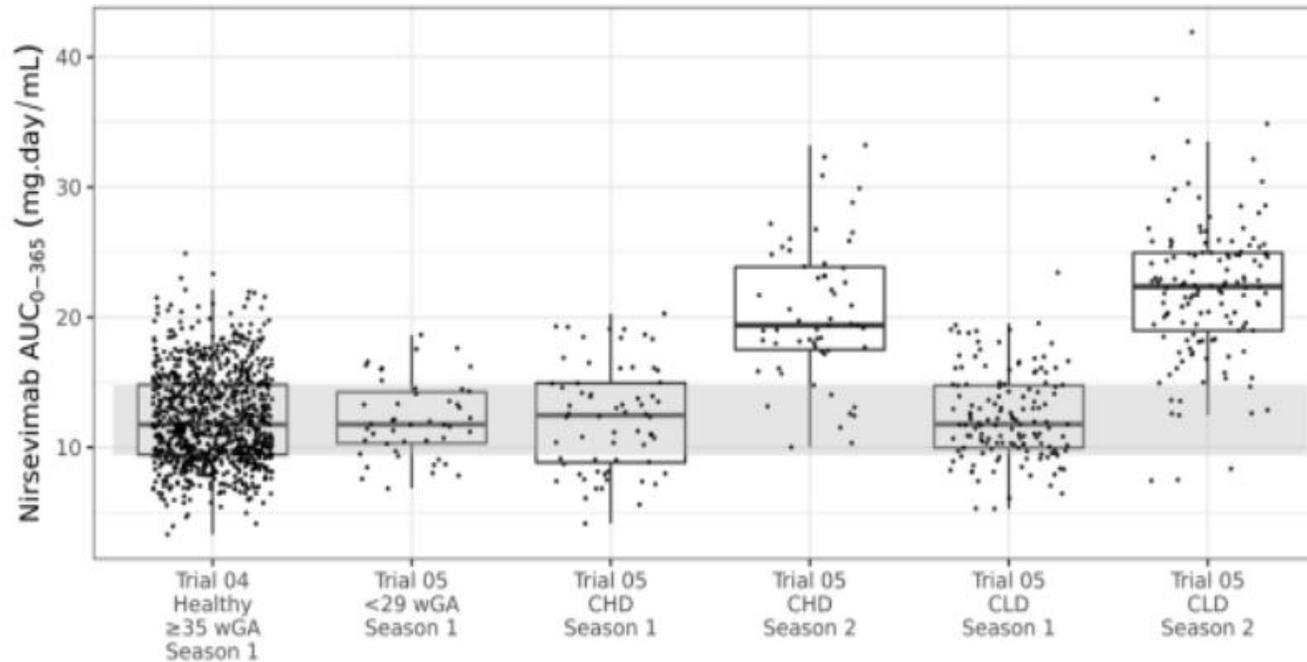
Joseph B. Domachowski¹, Yue Chang², Victoria Atanasiou³, Fernando Cabafias⁴, Kenji Furuno⁵, Kim A. Nguyen⁶, Irina Banu⁷, Robert J. Kuback⁸, Amanda Leach⁹, Vaishali S. Mankad¹⁰, Manish Shroff¹¹, Theresa Takas¹², Tonya Villafana¹³, Ulrika Wahby Hamrén¹⁴, for the MEDLEY Study Group

• [Tableau 20 – Document accompagnant la présentation du développement clinique de nirsevimab/ Beyfortus® au Comité consultatif sur les médicaments antimicrobiens \(Antimicrobial Drugs Advisory Committee, AMDAC\) de la Food and Drug Administration \(FDA\) - 08 juin 2023 - June 8, 2023 Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee Meeting \(fda.gov\)](#)

Presented at RSVVW'23 – 7th ReSViNET Conference | 22–24 February 2023, EPIC SANA Lisboa Hotel, Lisbon, Portugal

Efficacité clinique < 29 SA extrapolée sur la base de l'exposition pharmacocinétique

Figure 20 Efficacy Extrapolation to Infants at Higher Risk and Children Who Remain Vulnerable in Their Second RSV Season Based on PK Data - Trial 05



MEDLEY Study Group

Safety and pharmacokinetics of nirsevimab for prevention of RSV disease in children with congenital heart disease or chronic lung disease of prematurity

Joseph B. Domachowski¹, Yoli Chang², Victoria Atanasova³, Fernando Caballero⁴, Kenji Furuno⁵, Kim A. Nguyen⁶, Ifiana Bantu⁷, Robert J. Kubiak⁸, Amanda Leach⁹, Vishal S. Mehta¹⁰, Manish Shroff¹¹, Theresa Takao¹², Tonya Vitellano¹³, Ulrika Wahby Hammarin¹⁴, for the MEDLEY Study Group

Box hinges show the interquartile range, middle line is the median, whiskers extend to the largest/smallest value no further than 1.5 x interquartile range, dots are individual predictions of AUC₀₋₃₆₅, the shaded area is the Trial 04 (Primary Cohort) interquartile range.

AUC₀₋₃₆₅ = area under the concentration-time curve from 0 to 365 days; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; wGA = weeks gestational age.

PRESCRIPTION BEYFORTUS OU SYNAGIS ? 2 AVIS

BEYFORTUS (nirsévimab) – Virus respiratoire syncytial

AVIS SUR LES MÉDICAMENTS - Mis en ligne le 01 août 2023

 Avis de la CT du 19 juillet 2023

**Nouveau-nés
et nourrissons
nés depuis le 6 Février 2023**

Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) est une option thérapeutique de première intention en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des



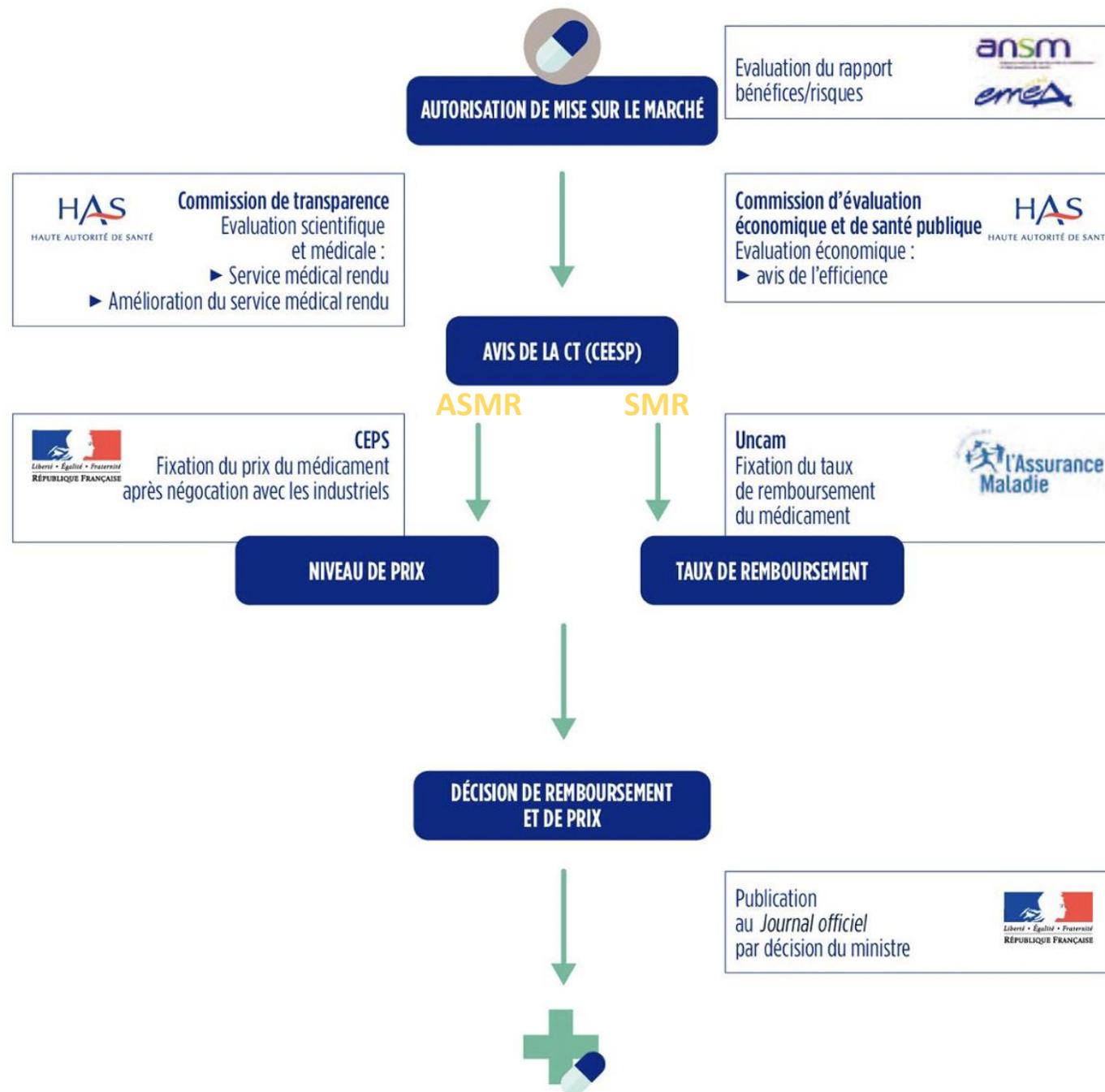
Avis de la Société Française de Néonatalogie et du Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique sur la prévention des infections respiratoires basses à VRS dans la population néonatale, y compris la population des nouveau-nés prématurés

Texte du 05/06/2023

aux nourrissons âgés de **moins de 12 mois en début d'épidémie**, et de préférer la prophylaxie par nirsevimab plutôt que palivizumab en raison **de son efficacité, de son profil** de tolérance similaire et

Par contre, aucune étude d'interchangeabilité Synagis puis Beyfortus

II. De l'AMM à la décision de remboursement et prix



A l'échelle nationale

Méthodologie

- Référence : **essai clinique de phase III randomisé en double aveugle**
- **Favoriser et accompagner l'innovation**
- Comparaisons indirectes, données précoces et immatures, effectifs réduits.
- **Impératif** : niveau de preuve équivalent à l'étalon

BMJ Evid Based Med - Feb 2023

EBM analysis



OPEN ACCESS

Rapid access to innovative medicinal products while ensuring relevant health technology assessment. Position of the French National Authority for Health

Antoine Vanier,^{1,2} Judith Fernandez ,¹ Sophie Kelley,¹ Lise Alter,¹ Patrick Semenzato,¹ Corinne Alberti,^{3,4} Sylvie Chevret,⁵ Dominique Costagliola,⁶ Michel Cucherat,⁷ Bruno Falissard,⁸ François Gueyffier,⁹ Jérôme Lambert,⁵ Etienne Lengliné,¹⁰ Clara Locher ,¹¹ Florian Naudet ,^{12,13} Raphael Porcher,¹⁴ Rodolphe Thiébaud,¹⁵ Muriel Vray,¹⁶ Sarah Zohar,^{17,18} Pierre Cochat,¹⁹ Dominique Le Guludec¹⁹

Service Médical Rendu - SMR

- Apprécie l'**intérêt clinique** justifiant la prise en charge par la solidarité nationale
- Prend en compte **5 dimensions** définies réglementairement :
 - la **gravité de l'affection**,
 - le **caractère préventif, curatif ou symptomatique**,
 - **l'efficacité et les effets indésirables**,
 - sa **place dans la stratégie thérapeutique**,
 - et **son intérêt pour la santé publique (ISP)**.

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

Avis favorable au remboursement

Place dans la stratégie thérapeutique

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

La Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) est une option thérapeutique de première intention en alternative au SYNAGIS (palivizumab) dans la prévention des **infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab**, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

Service médical rendu (SMR)

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

FAIBLE, au même titre que SYNAGIS (palivizumab), dans la prévention des infections des voies respiratoires inférieures graves, dues au VRS, nécessitant une hospitalisation chez les nouveau-nés et les nourrissons à risque élevé d'infection à VRS, et éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS :

→ **Taux de remboursement proposé pour l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : 15 %**

Niveaux de qualification du SMR et ses conséquences

SMR	Inscription?	Taux de remboursement (décision UNCAM)*	
Important	Avis favorable à l'inscription	65%	Prise en charge à 100% Affection de longue durée (ALD) (par ex diabète...) ou médicaments sans reste à charge (par ex : cancérologie, VIH, hépatites, PMA, hormone de croissance, médicament orphelin...)
Modéré		30%	
Faible		15%	
Insuffisant	Avis défavorable à l'inscription	Non pris en charge	

Si un médicament a plusieurs indications et des SMR différents, le taux de remboursement s'aligne sur le SMR le plus élevé.

Amélioration du Service Médical Rendu - ASMR

- **Progrès par rapport aux traitements disponibles** dans l'indication considérée : notion de **valeur ajoutée** (*Added Value*)

- **Quantification**

ASMR **I** (majeure) - **II** (importante) - **III** (modeste) - **IV** (mineure) - **V** (absence)

- L'ASMR prend en compte
 - ✓ La **qualité** de la démonstration,
 - ✓ La **quantité d'effet** en termes d'efficacité clinique, qualité de vie et tolérance,
 - ✓ La **pertinence clinique** de cet effet,
 - ✓ Le **besoin thérapeutique** et sa couverture.

nirsévimab

BEYFORTUS 50 et 100 mg,

solution injectable en seringue préremplie

Primo-inscription

Adopté par la Commission de la transparence le 19 juillet 2023

Amélioration du Service mé- dical rendu (ASMR)

→ Population éligible au SYNAGIS (palivizumab)

Compte tenu :

- du besoin médical insuffisamment couvert 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 ;
- de l'absence de démonstration d'une supériorité ou d'une non-infériorité du nirsévimab par rapport au palivizumab (comparateur cliniquement pertinent chez les nourrissons à risque élevé de forme grave) en termes d'efficacité clinique alors que cette comparaison est possible ;
- des données cliniques limitées chez les patients éligibles au palivizumab reposant sur l'étude MEDLEY dont l'objectif était de déterminer le profil de sécurité et de pharmacocinétique du nirsévimab par rapport au palivizumab chez les nourrissons à haut risque (prématurés ou ayant une maladie pulmonaire chronique ou une cardiopathie congénitale hémodynamiquement significative) :
 - 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 études D5290C00003 et MELODY (cohorte primaire) sur la base de l'exposition pharmacocinétique,
- de la simplicité de son utilisation par une administration intramusculaire en dose unique (demi-vie longue du nirsévimab) ;

la Commission considère que BEYFORTUS (nirsévimab) n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (**ASMR V**) par rapport à SYNAGIS (palivizumab)

ASMR et conséquences sur le prix

Pas de progrès thérapeutique
ASMR V

Médicament inscrit au
remboursement

Progrès thérapeutique
ASMR IV mineur

Prix européen sous certaines
conditions

ou

prix < au prix européen le plus
bas

Progrès thérapeutique

ASMR I majeur

ASMR II important

ASMR III modéré

Prix européen (Allemagne,
Royaume Uni, Italie, Espagne)

III. 2^{ème} saison 9-24 MOIS

Nourrissons éligibles au Synagis

- Nourrissons de moins de 2 ans ayant nécessité un traitement pour Maladie Pulmonaire Chronique du prématuré au cours des 6 derniers mois
- Nourrissons de moins de 2 ans atteints d'une cardiopathie congénitale avec retentissement hémodynamique

Indication Beyfortus

- Variation d'AMM en cours (attendue en T4 2023)
- Il faudra repasser par la Commission de Transparence, selon un processus accéléré (PIS : Procédure d'Instruction Simplifiée).
- Dose plus importante 200 mg

Pouvons-nous protéger avec le Beyfortus ces nourrissons âgés de 9 à 24 mois éligibles au Synagis ?

La réponse est **NON**

POUR

- Taux élevé d'AC (étude Medley)
- 1 seule injection de 200 mg au lieu de 5 injections maximum
 - Diminution douleur
 - Diminution contraintes (disponible en ville)

CONTRE

- Pas de délivrance en ville possible aujourd'hui (nominative selon AMM)
- Dispensation hospitalière serait sur stock destinés aux nouveau-nés
- Dose pour la deuxième saison VRS = 200 mg = 4 doses de 50 mg !!!

Pourrait-on protéger avec le Beyfortus les nourrissons âgés de 9 à 24 mois ayant une pathologie chronique « x » non éligibles au Synagis ?

HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNP
de Pédiatrie
Conseil National Professionnel de Pédiatrie

► Conclusion

Le palivizumab (Synagis®) est recommandé à la posologie de 15mg/kg par mois avant le début de la saison épidémique du VRS avec maximum 5 injections.

- Nourrissons de moins de 2 ans

Il persiste un débat concernant la prophylaxie chez des nourrissons ayant une pathologie à haut risque de décompensation respiratoire ou un déficit immunitaire. La cohérence des données ne plaide pas en faveur d'une prophylaxie systématique chez les nourrissons porteurs d'une triso-mie 21. Dans le cadre des maladies rares, les études sont impossibles, et la prophylaxie est réalisée au cas par cas en pratique courante. Concernant la mucoviscidose, les données de la littérature ne permettent pas de conclure avec certitude, des facteurs de risques associés, telle la naissance en période épidémique, facteur déjà retrouvé chez les prématurés, peuvent faire discuter la prophylaxie.

CONCLUSION 1

- Tous les moyens de protection contre le VRS doivent être particulièrement activés. (**mesures barrière spécifiques** aux nouveau-nés et nourrissons).
Communication prévue par les Autorités de Santé.
- **Enfants nés après le 6 février 2023 éligibles au Synagis:
alternative Beyfortus-Synagis:**
 - Encore hospitalisés: injection au plus tard 1 semaine avant la sortie de l'hôpital.En pratique, pour les prématurés, dès le passage en lit

CONCLUSION 2

- AMM au **T4 2023** pour les **nourrissons vulnérables à une maladie grave due au VRS** pendant leur **deuxième saison de VRS**, puis recommandation grâce à une procédure HAS accélérée « PIS ».
- **Sage-Femmes:** L'autorisation de prescrire et d'injecter est dans le circuit de signature. C'est une question de jours.
- Ne pas oublier la **vaccination grippe** de l'entourage des prématurés et à partir de 6 mois de vie des prématurés éligibles au Synagis (2 doses la première année)