

11ème RIPA

Aix les Bains
31 janvier 2025



Réunion d'Infectiologie Pédiatrique Ambulatoire alpine

BEYFORTUS: POUR OU CONTRE ?

POUR le Nirsevimab: Dr Isabelle Hau:
Pédiatrie Centre hospitalier Intercommunal de Créteil

Intérêts financiers dans une entreprise	Dirigeant, Employé, Organe décisionnel dans une entreprise	Etudes cliniques Investigateur, coordonnateur	Conférences	Participation à des boards	Invitation congrès	Proche parent salarié
---	--	---	-------------	----------------------------	--------------------	-----------------------

0	0	MSD sanofi	GSK MSD Pfizer Sanofi	GSK MSD Pfizer Sanofi	Pfizer sanofi	0
---	---	---------------	--------------------------------	--------------------------------	------------------	---

POUR le Nirsevimab: Dr Olivier Romain:
Réanimation néonatale Clamart et pédiatrie ambulatoire
Lien ou conflit d'intérêt: Aucun

Devoir de réserve. CTV (HAS) Présentation du Beyfortus à la CT (HAS) le 4 SEPT 2024

Remerciements à Sylvie Quellet (ARS NA), didier Pinquier (CHU Rouen), Olivier Jeziorski (CHU Montpellier), Corinne Levy (ACTIV Créteil) Robert Cohen (ACTIV Créteil) Naim Ouldali (CHU Robert debré) pour le prêt de diapositives

*Liens d'INTERET:

Déclaration liens d'intérêt: [file \(infovac.fr\)](file://infovac.fr)

Disponibles sur [Accueil — Transparence Santé \(sante.gouv.fr\)](https://www.sante.gouv.fr/accueil)

11ème RIPA

Aix les Bains
31 janvier 2025



Réunion d'Infectiologie
Pédiatrique Ambulatoire alpine

Et si vous parliez les premiers ?

Question: le VRS est

Votes:



Un virus qui tue 100 000 personnes chaque année



La première cause d'hospitalisation chez le nourrisson en France



La plupart des enfants hospitalisés n'ont pas de pathologie à risque



Coute 165 euros / naissance

11ème RIPA

Aix les Bains
31 janvier 2025



Réunion d'Infectiologie
Pédiatrique Ambulatoire alpine

Et si vous parliez les premiers ?

Question: le VRS

Réponse(s) correcte(s):



est la première cause de pneumonie à pneumocoque



Est responsable de plus d'otite que de bronchiolite



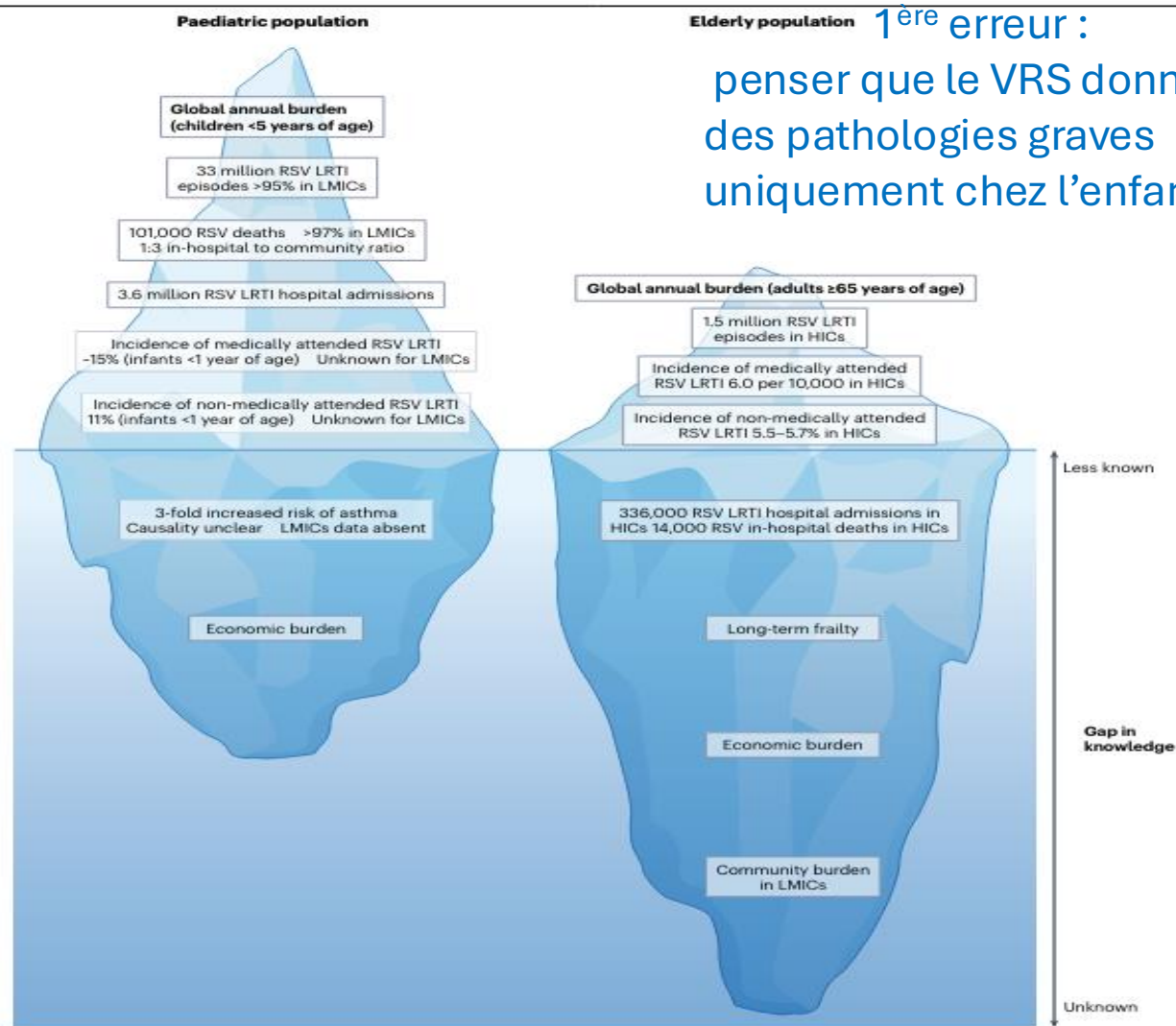
Ne cause de pathologie grave que chez le nourrisson



Est responsable du 1/3 des hospitalisations avant 1 an

OR

Fardeau du VRS alias Killer Respiratory Virus



- 100 000 morts / an
 - Dont 97% pays « en voie de » développement ++
- Première cause d'hospitalisation chez NRS :
 - 1/3 des hospit avant 12 mois liées au VRS (Demont BMC Infect Dis 2021)
- En France :
 - 100 000/ an visites aux urgences
 - 50 000/an hospitalisations dont la majorité sans facteur de risque
 - Cout 165 euros / naissance
- Pas de traitement sauf préventif

Le VRS c'est aussi des pneumonies++ ,

The Contribution of Viruses and Bacteria to Childhood Community-acquired Pneumonia: 11-Year Observational Study From Norway

Anastasios Smyrniatos¹, MD,*,† Kari Risnes, MD, PhD,*,† Sidsel Krokstad, BME,‡ Svein Arne Nordbo, MD,*,‡ Inger Heimdal, MD, PhD,*,§ Andreas Christensen, MD, PhD,*,‡ and Henrik Dollner, MD, PhD*,†

TABLE 2. Distribution of Respiratory Viruses in Children With Community-acquired Pneumonia (CAP) and Controls

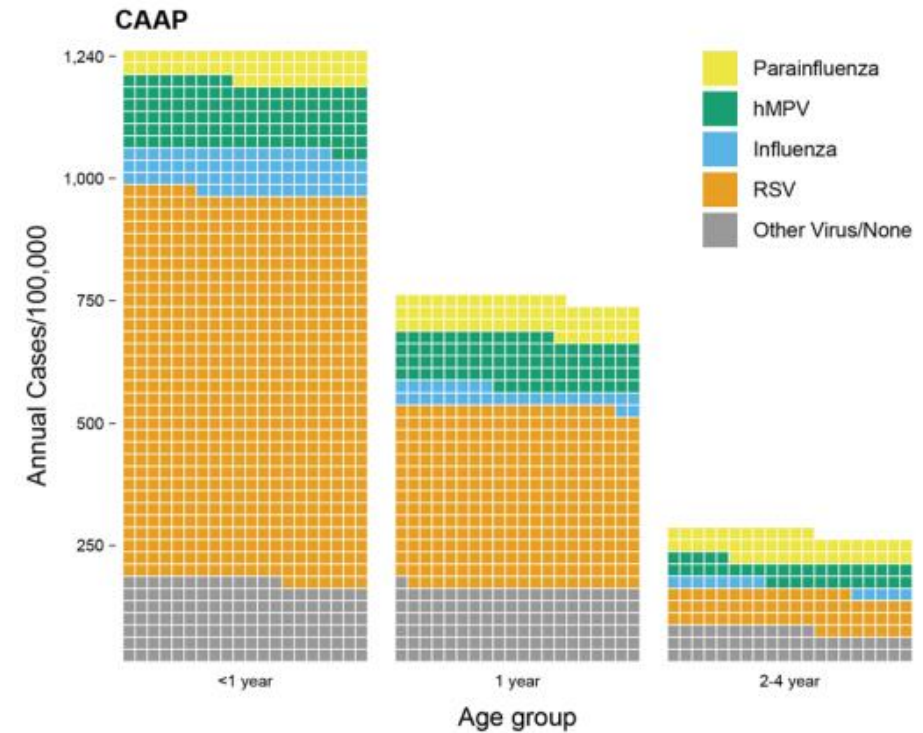
Respiratory Virus	CAP (%) (n = 715)	Controls (%) (n = 673)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
Adenovirus	53 (7.4)	49 (7.2)	0.99 (0.64–1.55)	1.42 (0.81–2.49)
Human bocavirus	64 (9.0)	65 (9.6)	0.85 (0.57–1.27)	0.95 (0.56–1.61)
Human coronavirus*	44/576 (7.6)	60/639 (9.3)	0.77 (0.51–1.17)	0.72 (0.42–1.22)
Enterovirus	100/713 (14)	155 (23.0)	0.48 (0.35–0.65)	0.34 (0.22–0.53)
Influenza virus A/B	29 (4.1)	10 (1.5)	2.41 (1.12–5.16)	2.59 (1.02–6.55)
HMPV	91 (12.7)	12 (1.8)	7.75 (4.05–14.8)	13.0 (6.17–27.5)
HPIV types 1–4	70/695 (10.1)	73/660 (11.0)	0.82 (0.56–1.19)	1.65 (1.04–2.64)
HPeV-A	58/679 (8.5)	73/663 (11.0)	0.63 (0.43–0.94)	0.69 (0.42–1.15)
Rhinovirus	242 (33.8)	372 (55.3)	0.43 (0.34–0.54)	0.83 (0.61–1.13)
RSV	241/714 (33.8)	21 (3.1)	15.92 (9.97–25.4)	16.6 (9.81–28.2)
At least 1 virus identified	610 (85.0)	512 (76.0)	1.84 (1.40–2.42)	1.72 (1.26–2.35)‡
One virus	336 (47.0)	268 (39.8)		
Two or more viruses	274 (38.0)	244 (36.2)		

*Missing cases and controls were negative for coronavirus OC43, NL63 and 229E but data were not available for HKU1.

The Pediatric Infectious Disease Journal. : February 24, 2023

The COVID-19 Pandemic as an Opportunity for Unravelling the Causative Association between Respiratory Viruses and Pneumococcus-Associated Disease in Young Children: A Prospective Study

Ron Dagan¹, Bart Adriaan van der Beek¹, Shalom Ben-Shimol^{2,3}, David Greenberg^{2,3}, Yonat Shemer-Avni^{2,4}, Daniel M. Weinberger⁵, Dana Danino^{2,3}



Le VRS c'est aussi des pneumonies++ ,

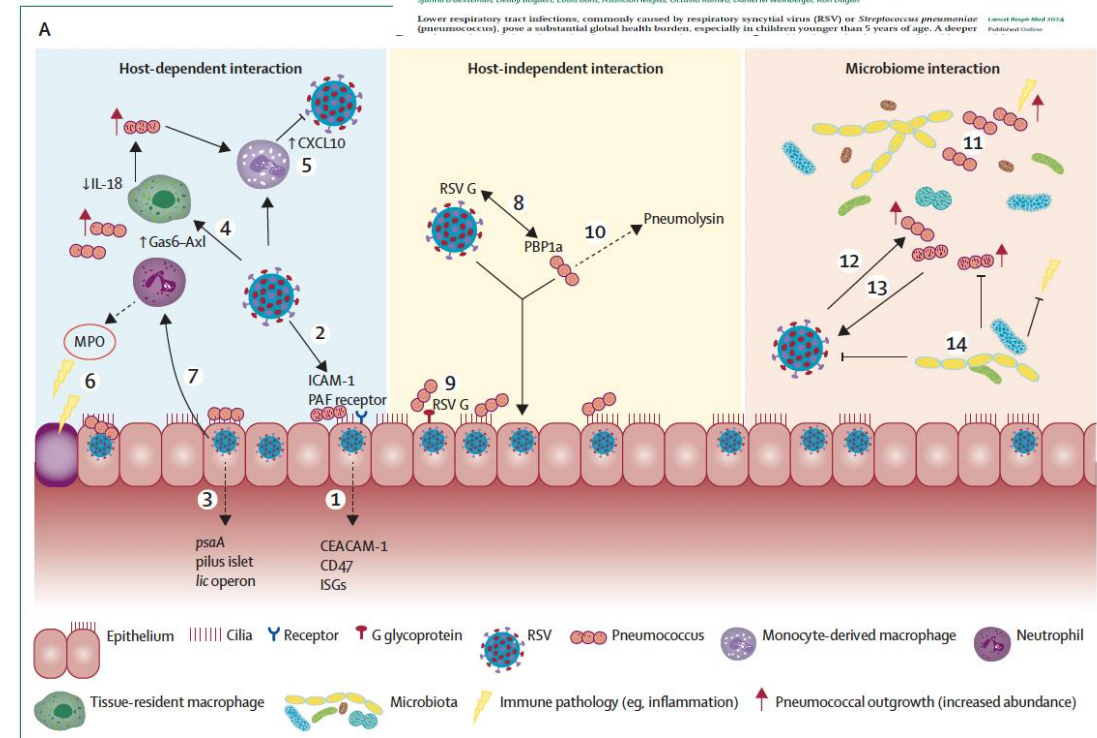
❖ 2^{ème} erreur : confondre bronchiolite et VRS

✓ Le VRS est aussi

- La 1^{ère} cause de pneumopathie chez le jeune enfant (**souvent en association avec du pneumocoque**)
- La 1^{ère} cause d'otite (souvent en association avec du pneumocoque ou H. influenzae)
- Donne aussi
 - des syndromes grippaux
 - des infections respiratoires non spécifiques
- Rôle suspecté dans l'asthme « futur » ?

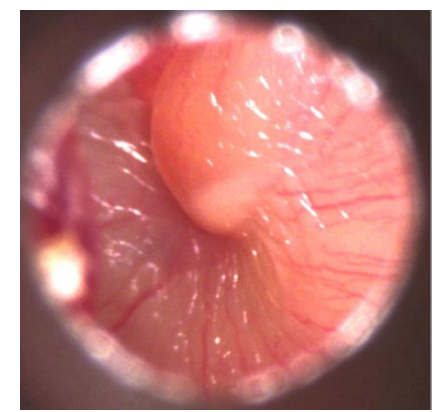
Interactions between respiratory syncytial virus and *Streptococcus pneumoniae* in the pathogenesis of childhood respiratory infections: a systematic review

Sjanna B Besteman, Debby Bogardt, Louis Bunt, Anuncion Mejias, Octavio Ramallo, Daniel M Weinberger, Ron Dagan
Lower respiratory tract infections, commonly caused by respiratory syncytial virus (RSV) or *Streptococcus pneumoniae* (pneumococcus), pose a substantial global health burden, especially in children younger than 5 years of age. A deeper
Lancet Respir Med 2014; Published Online

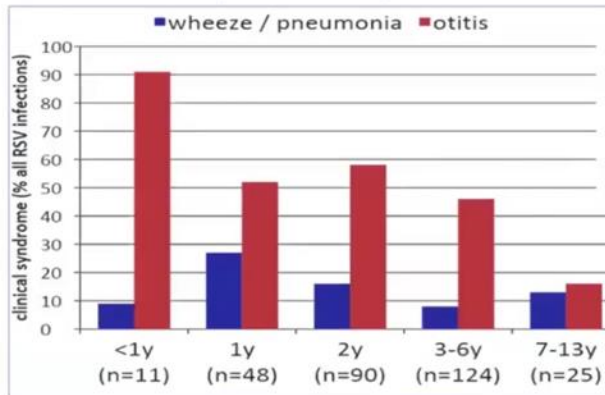


- Interaction surface G glycoproteine G du VRS et pneumocoque:
 - réponse inflammatoire et adhésion aux cellules épithéliales
 - la transcription des genes de virulence du pneumocoque dont pneumolysine
- Cellules épithéliales infectées → expression du glycoproteine G qui sert de récepteur pour pneumocoque en se liant à PLP1a
- De plus colonisation à pneumocoque affecte aussi réplication du VRS

Le VRS c'est aussi des otites et des antibiothérapies ++ ,



Présentation clinique selon l'âge des infections à VRS



CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Apr. 2003, p. 230-241
0893-8512/03/\$08.00+0 DOI: 10.1128/CMR.16.2.230-241.2003
Copyright © 2003, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 16, No. 2

Importance of Respiratory Viruses in Acute Otitis Media

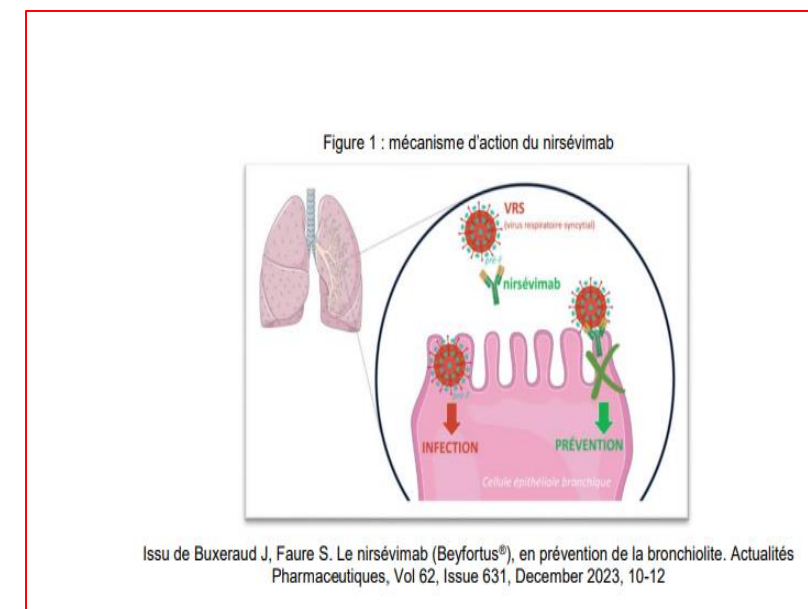
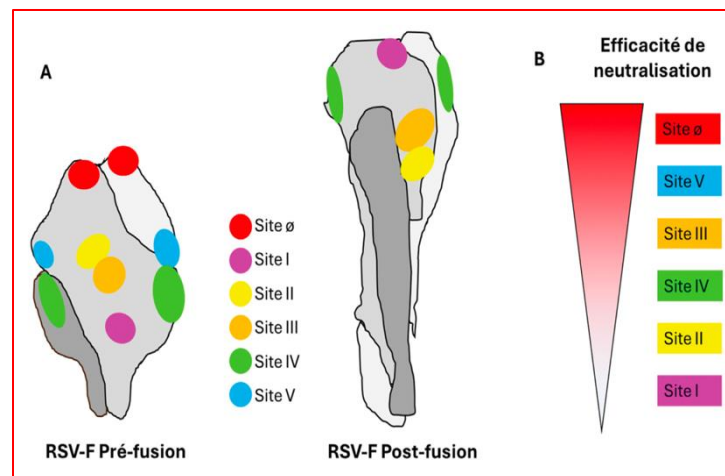
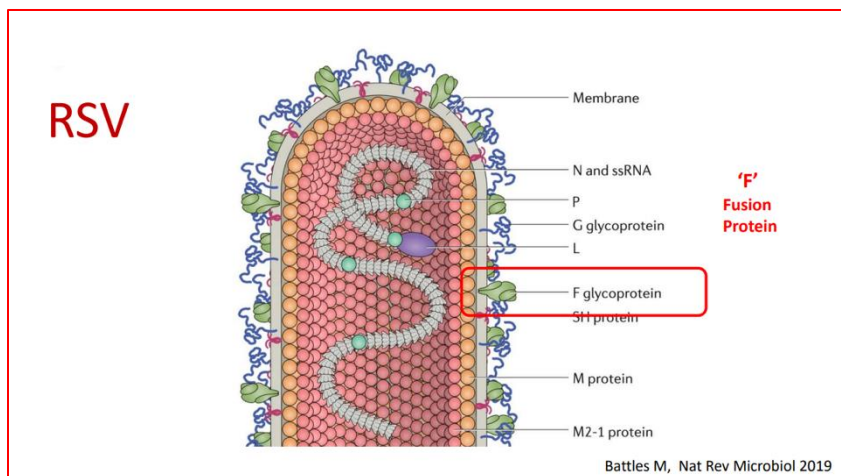
Terho Heikkinen^{1*} and Tasnee Chonmaitree²

Department of Pediatrics, Turku University Hospital, Turku, Finland,¹ and Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas²

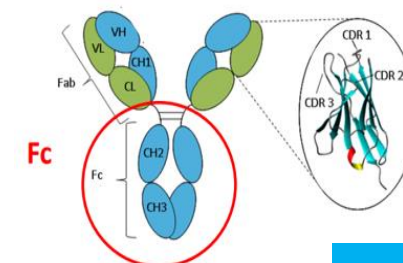
Heikkinen T. *J Infect Dis* 2017; 215: 17-23
doi: 10.1093/infdis/jiw475. Epub 2016 Oct 12.

Variable	Age Group, No. (%)					All Children (n = 298)
	<1 y (n = 11)	1 y (n = 48)	2 y (n = 90)	3-6 y (n = 124)	7-13 y (n = 25)	
Acute otitis media	10 (91)	25 (52)	52 (58)	57 (46)	4 (16)	148 (50)
Pneumonia	0	4 (8)	3 (3)	2 (2)	0	9 (3)
Sinusitis	0	0	1 (1)	7 (6)	1 (4)	9 (3)
Asthma/expiratory wheezing	1 (9)	9 (19)	12 (13)	8 (6)	1 (4)	31 (10)
Antibiotic treatment	10 (91)	30 (63)	58 (64)	59 (48)	5 (20)	162 (54)
Referral to emergency department	0	6 (13)	1 (1)	2 (2)	0	9 (3)
Hospitalization	0	3 (6)	0	0	0	3 (1)

Nirsévimab (Beyfortus)



- Anticorps monoclonal humain recombinant neutralisant IgG1
- Se lie sur site antigénique \emptyset de la protéine de pré-fusion
- Neutralise le virus avec un **potentiel de neutralisation 10 fois plus élevé que le site II (Synagis)**
- Sa **demi-vie est augmentée**: 1 seule injection
- Inhibe l'étape essentielle de fusion membranaire dans le processus de pénétration virale,



2 approches méthodologiques

Entre le 15 septembre 2023 et le 31 janvier 2024



Age < 12 mois avec une bronchiolite

+



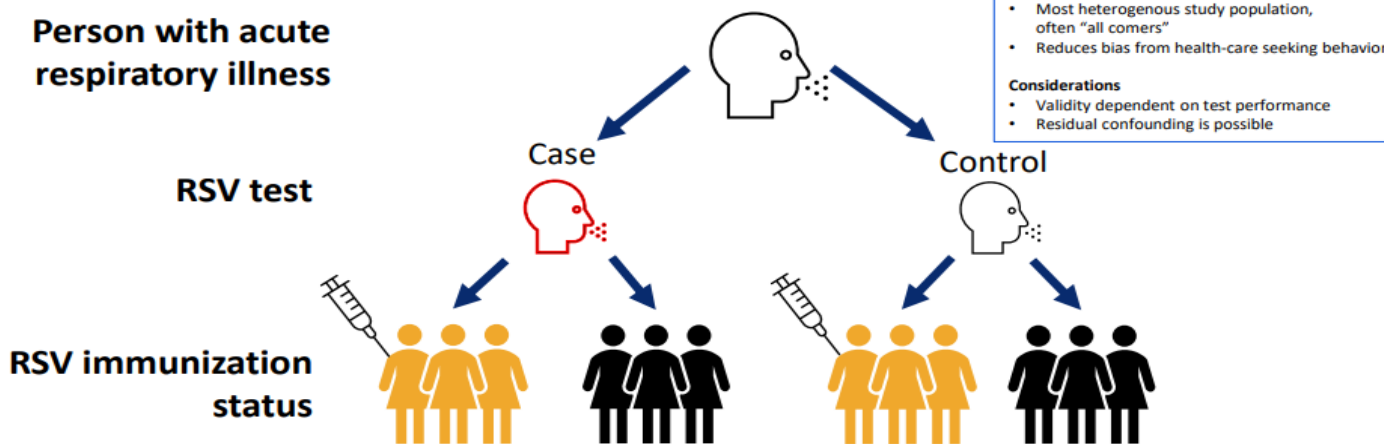
Tests antigéniques triplex (VRS, Grippe, Covid)

Comparaison avant/après

Test negative design

Observational effectiveness measured in a test-negative design (TND) study

Person with acute respiratory illness



- Key features of a TND**
- Real-world circumstances
 - Most heterogenous study population, often "all comers"
 - Reduces bias from health-care seeking behavior
- Considerations**
- Validity dependent on test performance
 - Residual confounding is possible

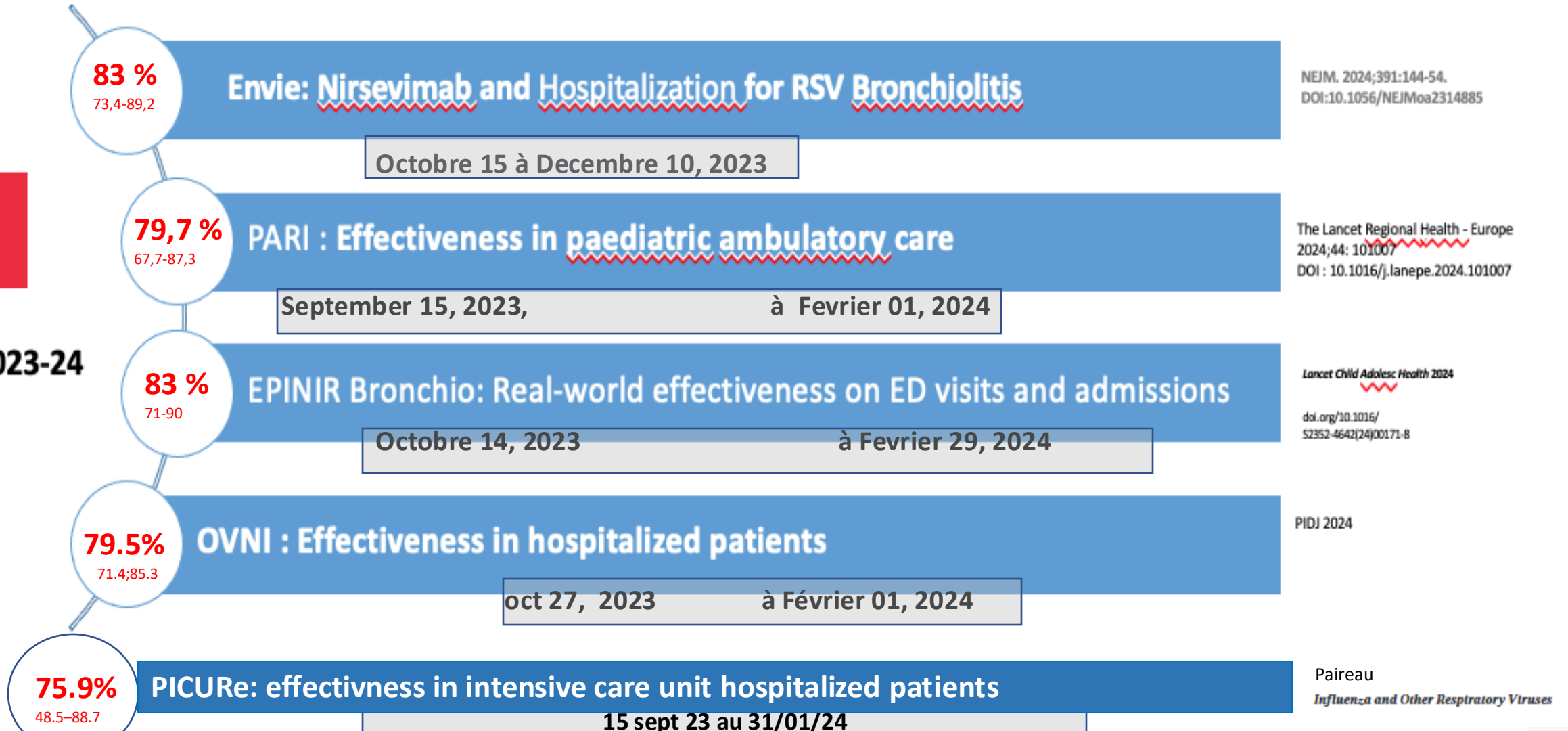
$$\text{Effectiveness} = 1 - (\text{odds ratio}) \times 100\% \quad \text{Odds ratio} = \frac{\text{Odds of immunization}_{\text{cases}}}{\text{Odds of immunization}_{\text{controls}}}$$

OR

En condition réelle d'utilisation en Saison 2023-24



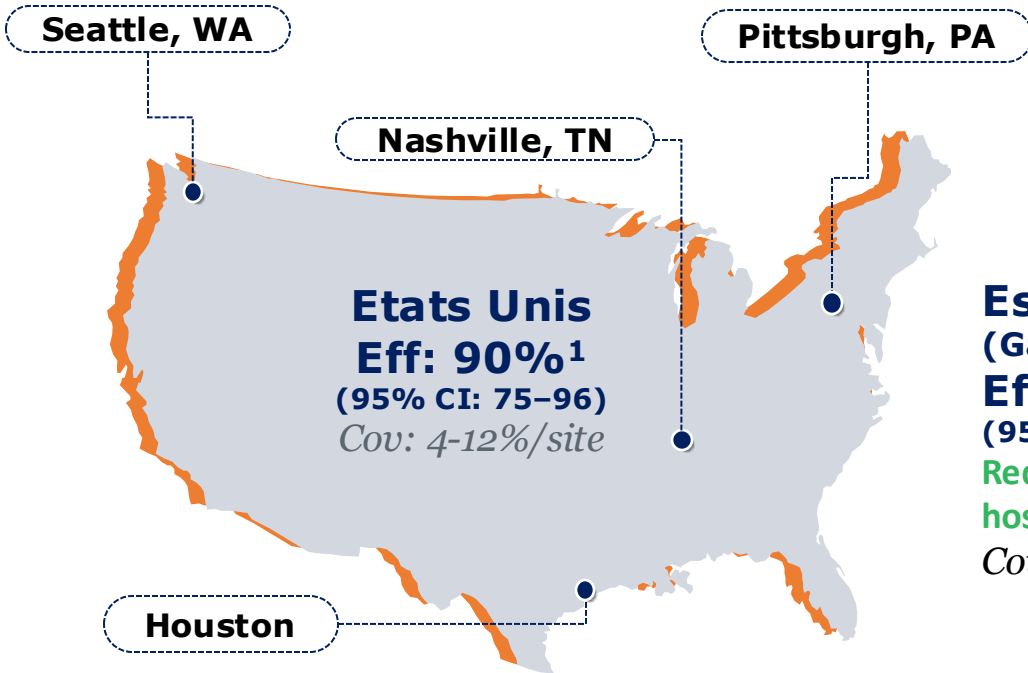
Saison 2023-24



Des périodes de surveillance et des contextes de soins différents ++++

OR

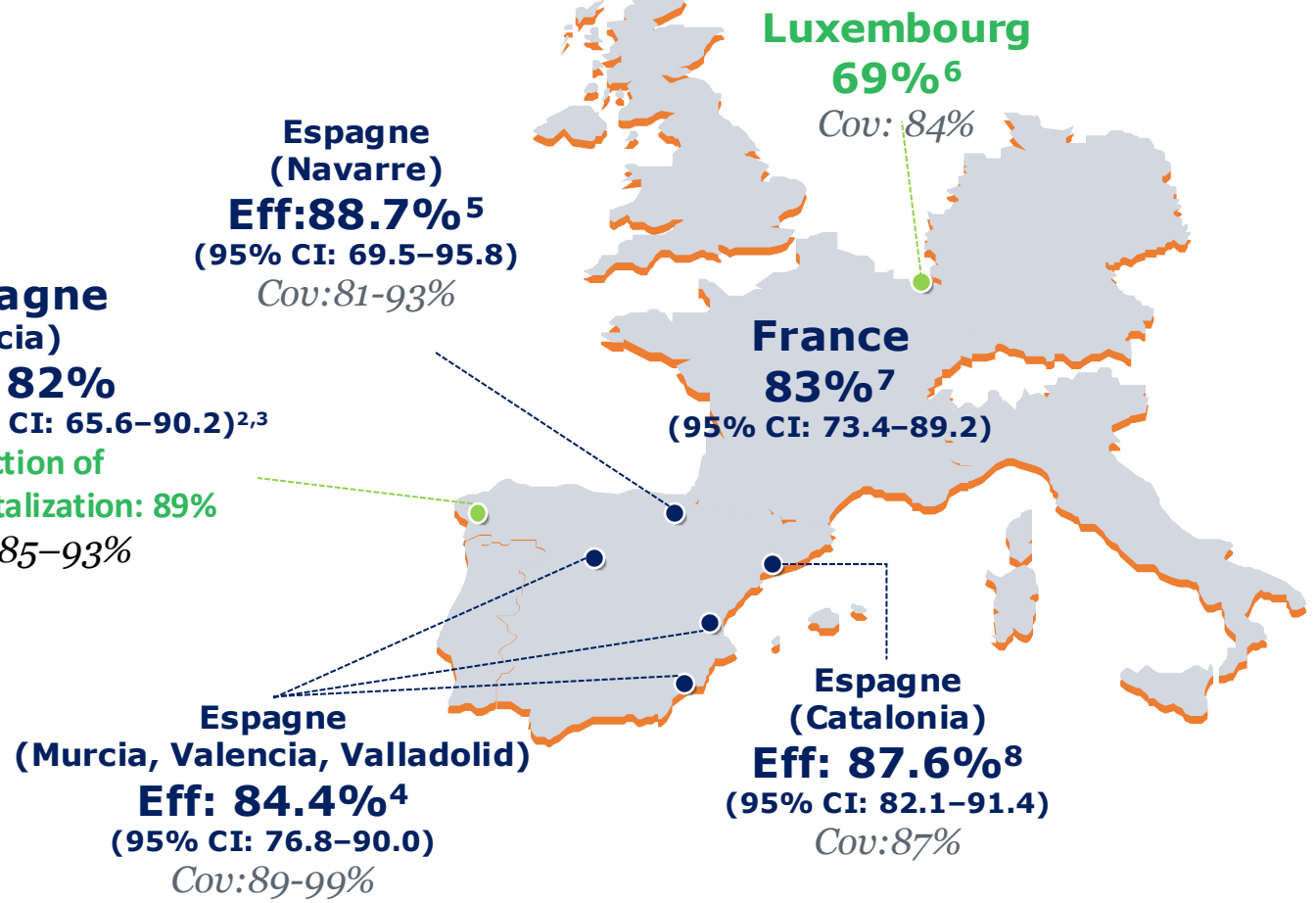
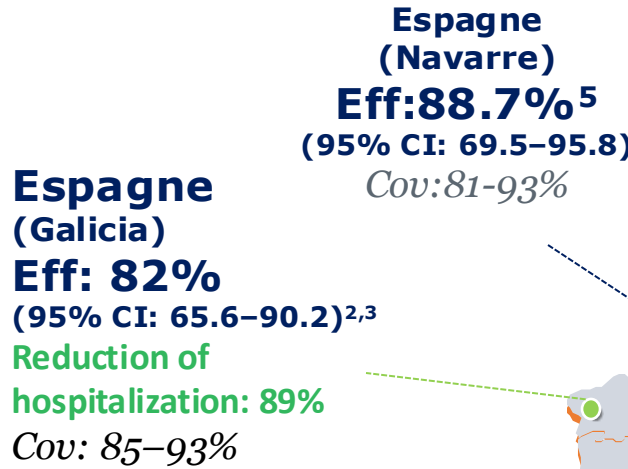
Etude d'efficacité en vie réelle dans le monde



Legend

Effectiveness (Case Controlled)

Réduction des hospitalisations (comparée aux années précédentes)



Cov, coverage; Eff, effectiveness; RSV, respiratory syncytial virus.

References: 1. Moline HL, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73:209-214. 2. NIRSE-GAL research team. Results of implementation of nirsevimab in Galicia. Accessed 23 April 2024. <https://www.nirsegal.es/en> 3. Martinon-Torres et al. *ESWI Respiratory Virus Summit 2024* | *ESWI*, 5 March 2024. <https://eswi.org/cnt/activity/eswi-summit-2024#activity-programme> 4. López-Lacort M, et al. *Euro Surveill.* 2024;29(6):pii=2400046. 5. Ezpeleta G, et al. *Vaccines.* 2024;12:383 6. Ernst C, et al. *Euro Surveill.* 2024;29(4):pii=2400033 7. Haute Autorité de santé. Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. Accessed 27 March 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-03/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_a_vrs_chez_les_femmes_enceintes_-_version_provisoire.pdf 8. Coma E, et al. Preprints with *The Lancet*. Accessed 23 April 2024. <https://ssrn.com/abstract=4749763>

OVNI épisode 2

TOP SECRET

- N=530 patients were analyzed;
- 343 RSV-positive and 187 RSV-negative bronchiolitis. The sex ratio was 1.3, and the median age was 2,5 months.
- Among cases, 58/343 (17%) received nirsevimab, versus 105/187 (56%) in controls.
- Adjusted effectiveness against RSV-bronchiolitis was 85 % (95% CI [78; 92])

Émergence de mutation du VRS?

- Le VRS est un virus **variable**
 - risque théorique d'émergence de variants du VRS portant des mutations de résistance à la neutralisation par le nirsevimab, **même en absence de pression de sélection par l'anticorps.**
- Étude POLYRES mise en place avec APHP pour 3 ans. Saison 2023/2024, 695 nourrissons infectés par le VRS, 545 séquences génomiques complètes du VRS analysées
 - 260 VRS isolés de patients hospitalisés ayant reçu nirsévimab (236 VRS A et 24 VRS B)
 - 285 VRS isolés de patients hospitalisés sans nirsévimab (236 VRS A et 49 VRS B).
 - VRS A a été prédominant en France lors de la saison 2023 2024,
- **Séquençages des VRS A: aucune mutation au site \emptyset de liaison au nirsévimab.**
- **VRS B: mutations d'échappement, résistances au nirsévimab pour 2 /24 patients VRS B + NIR +.**



Phénomène rare mais poursuivre la surveillance +++

Tolérance post AMM: excellente

- ANSM Du 11 septembre 2023 et le 30 avril 2024:
 - 244 495 doses de Beyfortus
 - 198 cas déclarés sur cette période.
- **La grande majorité (74,7%) des 198 cas déclarés en pharmacovigilance pour moindre efficacité ou d'une inefficacité du Beyfortus** avec apparition d'une bronchiolite à VRS
- Des cas de troubles respiratoires et d'effets systémiques post-injection (tels que syndrome grippal, baisse d'appétit, baisse du tonus musculaire), tous d'évolution favorable, ont été rapportés.
- Un cas isolé d'AVC a également été déclaré. lien de causalité ?
- FDA: réactions d'hypersensibilité (urticaire, dyspnée, cyanose hypotonie)

Est-il préférable de prescrire et de pratiquer le Beyfortus préférentiellement au Synagis pour tous les âges et tous les termes la 1^{ère} saison et tous les NRS vulnérables < 24 mois la 2^{ème} saison ?

OUI POUR LA 1^{ÈRE} SAISON;

OUI POUR LA 2^{ÈME} SAISON

Est-il préférable de prescrire et de pratiquer le Beyfortus préférentiellement au Synagis p âges et tous les termes la 1ère saison et tous les NRS vulnérables < 24 mois la 2ème saison ?

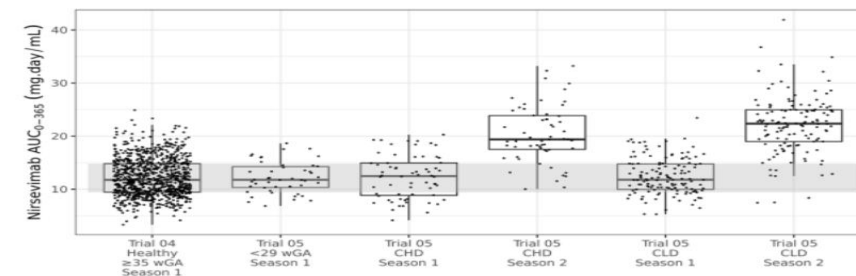
OUI POUR LA 1^{ÈRE} SAISON;

OUI POUR LA 2^{ÈME} SAISON

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 Atanasova³, Fernando Cabañas⁴, Kenji Furuno⁵, Kim A. Nguyen⁶, Irfana Banu⁷, Robert J. Kubiak⁸, Amanda Leach⁹, Vaishali S. Mankad⁹, Manish Shroff¹⁰, Therese Takas¹¹, Tonya Villafana¹², Ulrika Wahiby Hamrin¹³, for the MEDLEY Study Group

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



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.

- **Pouvoir neutralisant du Nirsevimab est beaucoup plus élevé (10 fois plus) que celui du Palivizumab.**
- Non éthique de faire 5 à 12 injections pour les plus à risques
- **Excellente efficacité en vie réelle, du nirsevimab chez les < 28 SA.**
 - ENVIE, < 29 SA hospitalisés : 2 cas et 4 témoins.
0 immunisé pour les 2 bronchiolites VRS + et 3 immunisés pour les 4 témoins
 - ACTIV/PARI, < 29 SA, 1 immunisé / 32 bronchiolites VRS +,
7 immunisés / 33 bronchiolites VRS – (c-à-dautre virus) (21,2%).

Nirsevimab 1ere ET deuxième saison :Nourrissons vulnérables, à risque d'infections graves à VRS.

- Maladie pulmonaire chronique du prématuré OR 1,35 (IC 95% 1,23-1,48 p<0,0001),
- Maladie pulmonaire chronique congénitale, OR 3,30 (IC 95% 2,40-3,74 p<0,0001)
- Cardiopathies congénitales hémodynamiquement significatives, OR 3,37 (IC 95% 3,08-3,69 p <0,0001),
- Hypertension artérielle pulmonaire, OR 2,55 (IC 95% 2,01-3,24 p< 0,0001)
- Mucoviscidose, OR 1,99 (IC 95% 1,55-2,56 p<0,0001)
- Fistule trachéo-oesophagienne congénitale, OR 3,00 (IC 95% 2,40-3,74 p<0,0001)
- Hernie diaphragmatique, OR 3,06 (IC 95% 2,26-4,13 p< 0,0001)
- immunodéficiences (combinées, en anticorps ou autre étiologie), corticothérapie systémique à forte dose, transplantations d'organe solide, OR 9,76 (IC 95% 4,11-23,15 p<0,0001), Greffes de cellules souches, OR 5,83 (IC95% 3,00-11,33 p<0,0001), chimiothérapie immunosuppressive, autre traitement immunosuppresseur, et diagnostic d'une infection par le VIH OR 1,89 (IC 95% 1,09-3,29 p=0,023)
- Dystrophies musculaires, OR 4,35 (IC95% 3,15-6,01)
- Trisomie 21 OR 3,29 (IC95% 2,88-3,76 p<0,0001)

Position SP2A sur les stratégies de prévention de la bronchiolite. https://www.sp2a.fr/spa_actualites/position-strategies-prevention-bronchiolite/#:~:text=La%20SP2A%20recommande%20une%20pr%C3%A9vention,d%C3%A9s%20la%20prochaine%20saison%20%C3%A9pid%C3%A9mique.. 26/01/2023. Fauroux B, Hascoët J-M, Jarreau P-H, Magny J-F, Rozé J-C, Saliba E, et al. (2020) Risk factors for bronchiolitis hospitalization in infants: A French nationwide retrospective cohort study over four consecutive seasons (2009-2013). *PLoS ONE* 15(3): e0229766. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229766>

Indication chez un NRS né après la fin de l'épidémie précédente, et ayant déjà bénéficié d'une première injection de Beyfortus, à la naissance. Faut il lui refaire une deuxième dose

- OUI; La protection ne dure que 5-6 mois
- Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois en période d'épidémie sont aussi à risque de développer une bronchiolite, même si les formes sont souvent moins graves que chez les nourrissons plus jeunes (passages aux urgences, et ambulatoires)
- Le Beyfortus à privilégier pour les plus jeunes si on est limité en nombre de dose

Indication chez un NRS né après la fin de l'épidémie précédente, et ayant déjà bénéficié première injection de Beyfortus, à la naissance. Faut il lui refaire une deuxième dose

- OUI; La protection ne dure que 6 mois
- Les nourrissons âgés de 6 à 11 mois en période d'épidémie sont aussi à risque de développer une bronchiolite, même si les formes sont souvent moins graves que chez les nourrissons plus jeunes (passages aux urgences, et ambulatoires)
- Le Beyfortus à privilégier pour les plus jeunes si on est limité en nombre de dose
 - Les risques de formes sévères et d'hospitalisations sont majeurs pour les nouveau-nés et les jeunes nourrissons
 - le risque de forme sévère est majoré pour les nourrissons âgés de 1-3 mois OR 4,35 (IC 95% 4,24-4,46 $p < 0,0001$),
 - et de 3-6 mois OR 2,27 (IC 95% 2,21-2,34 $p < 0,001$).



Peut-on injecter le même jour le Beyfortus et les vaccins ?

- OUI +++++
- Surtout ne pas retarder ni les vaccinations ni le Beyfortus (en redonnant par exemple un RDV 1 semaine plus tard !)
- Pas de risque d'EI majoré
- 3 injections le même jour sont possibles



Questions à résoudre

Autres pathologies à VRS ?

- Pneumopathies-pneumonies
- Otites
- Autres pathologies respiratoires

Prévention des infections bactériennes secondaires au VRS?

Prévention de asthme viro induit?

Effets comparés de AC versus la vaccination maternelle

- Vaccination saisonnière/ toute l'année des femmes enceintes?
- Ac chez <6 mois <12 mois
- Vaccination et/ou anticorps maternelle saisonnière

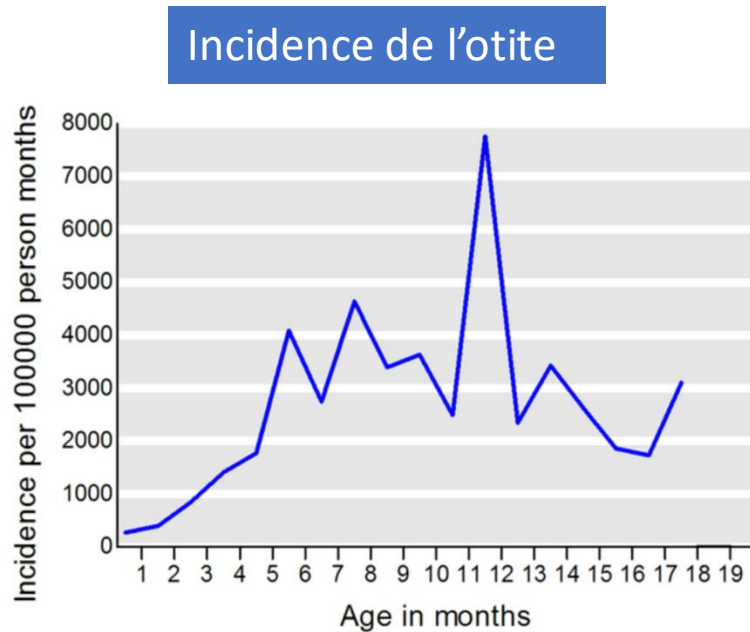
Difficulté d'acceptabilité
Manque de doses

Effet de groupe chez les non immunisés ?

Conséquences éventuelles de l'acquisition + tardives du VRS

Persistance dans le temps de l'effet (mutation)?

Vrs 1ere cause d'otite



Todberg et al Plos One 2014

- Nombre d'otites
- Concomitance avec le pic de VRS
- Nb d'enfants présentant otites récidivantes
- Consommation d'antibiotiques

La réponse : PARI

La durée de protection sera-t-elle suffisante pour couvrir le pic d'OMA/pneumocoque ??

Prévention des infections secondaires au VRS?

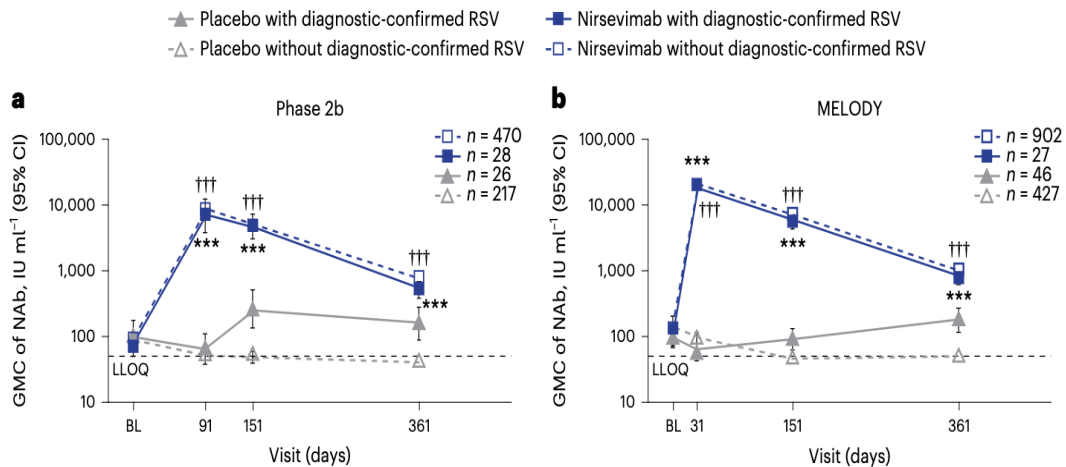


Fig. 4 | RSV NAb GMC through day 361 by treatment and medically attended, diagnostic-confirmed RSV infection. a. Phase 2b study NAbs. **b.** MELODY study NAbs. ****P* < 0.001, nirsevimab versus placebo with diagnostic-confirmed RSV; †††*P* < 0.001, nirsevimab versus placebo without diagnostic-confirmed RSV. *n* denotes number of infants who had a serum sample available at baseline. Data

are presented as GMCs ± 95% CIs, which were calculated assuming log normal distribution. Two-sided *P* values were calculated based on the *F* statistic from ANOVA, without adjustment. In **a**, all were *P* < 0.0001, except for day 361 with diagnostic-confirmed RSV, which was *P* = 0.0005. In **b**, all were *P* < 0.0001. BL, baseline.

Pneumopathies

❖ Hospitalisées

- Pleuro-pneumopathies
- Pneumonies bactériémiques
- Pneumonies non bactériémiques
 - CRP/PCT élevées
 - CRP/PCT basses

❖ Urgences

- Pneumonies bactériémiques
- Pneumonies non bactériémiques
 - CRP/PCT élevées
 - CRP/PCT basses

❖ Ambulatoires

- Pneumonies non bactériémiques
 - CRP/PCT élevées
 - CRP/PCT basses

Les réponses :
OVNI/ENVIE
 SNDS
 Observatoire pneumonies

Les réponses :
Oursyn
 SNDS
 Observatoire pneumonies

La réponse : **PARI**

Le Nirsévimab ne semble pas prévenir l'infection... Peut-il alors prévenir la co-infection ??

Et pour la saison 2025 -2026?

Avis de la Commission de Transparence (HAS) Réévaluation 23 octobre 2024 [1]

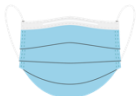
- Population éligible au Synagis : SMR : modéré ; ASMR IV par rapport au Synagis
- Population non éligible au Synagis : SMR : modéré ; ASMR IV



Fin

Prévention du VRS des nouveau-nés et nourrissons Comment ?

Mesures non pharmacologiques



Mesures pharmacologiques



ANTICORPS

Protection des nnés / nourrissons via l'administration d'**anticorps**

Palivizumab (SYNAGIS®)

Nirsévimab (BEYFORTUS®)



VACCINATION

Protection des nnés via la **vaccination maternelle**















ABRYSVO®

La HAS précise que la vaccination maternelle et l'immunisation passive par anticorps monoclonaux sont les deux stratégies possibles

Prévention du VRS des nouveaux nés et nourrissons

Quelles mesures pharmacologiques ?

3

	Palivizumab (SYNAGIS®)	Nirsévimab (BEYFORTUS®)	ABRYSVO®
Traitements	Anticorps administrés aux nnés / nourrissons 	Anticorps administrés aux nnés / nourrissons 	Protection des nnés via la vaccination maternelle 
Population éligible	enfants à risque élevé d'infection à VRS 	tous les nouveau-nés et les nourrissons pendant leur première saison de circulation du VRS <i>Métropole : nés à partir 01/01/2024</i>	femmes enceintes éligibles à la vaccination ²
Administration	administrations multiples (1x/mois) 	administration unique (1/2 vie 5 mois) 	entre 32 et 36 SA entre septembre et janvier <i>Co administration possible avec Grippe / COVID</i> <i>Délai 2 semaines avec dTca</i> 
Circuit	Hospitalier (ES public / privé) 	Hospitalier & Ville (ES public / privé)  & PMI (Pharmacie d'officine)  15/09/24 Semaine 35	Hospitalier & Ville (ES public / privé)  (Pharmacie d'officine)  Courant septembre – modalités à venir
Prise en charge financière	Liste en sus	 dispositif « d'accès direct » compensation forfaitaire 285€  tiers payant 30%	inscription au remboursement sur la liste des spécialités agréées aux collectivités et sur la liste ville depuis le 15 août 2024

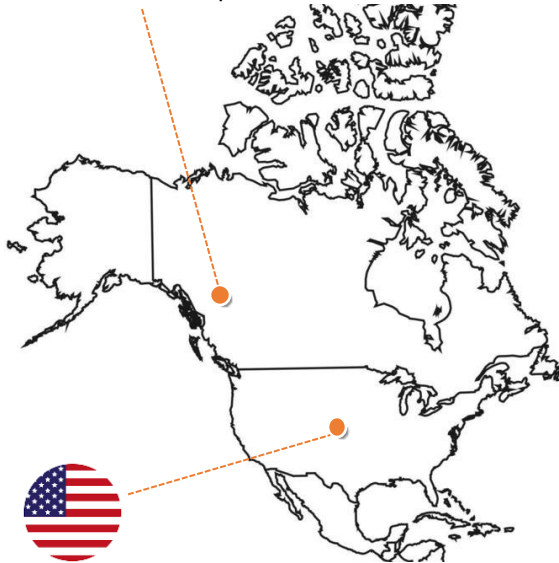
1- DGS-JURGENT N°2024_13

2- Recommandation vaccinale HAS 13/06/24

Recommandations internationales pour la prévention du VRS



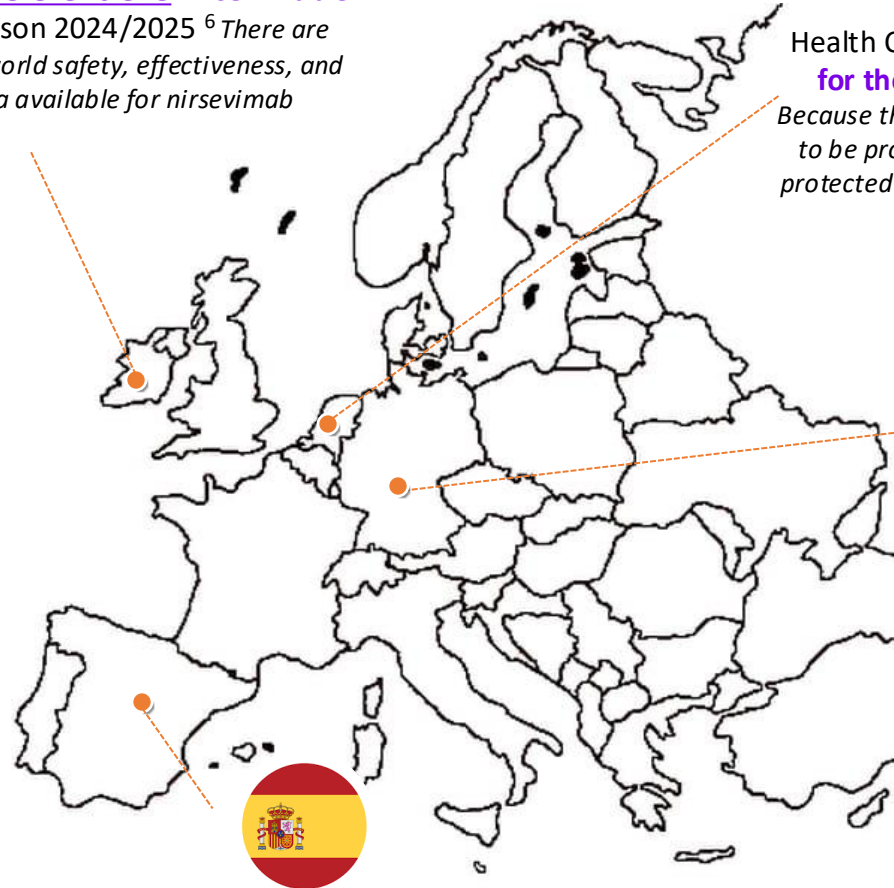
Recommandation préférentielle nirsévimab au Canada ⁷. Currently, nirsevimab is preferred over RSVpreF. Program introduction could occur in stages depending on access to supply, cost-effectiveness, and affordability of available options.



In 2023, the ACIP recommended nirsevimab for infants aged **<8 months born during or entering their first RSV season and for infants** ¹. The CDC's ACIP recommended RSV vaccine **for pregnant persons at 32–36 weeks' gestation using seasonal administration** (meaning September–January in most of the United States) to prevent RSV-associated LRTI in infants aged <6 months ². *For reduce the potential risk for preterm birth and thereby, the potential for related complications compared with the trial dosing interval of 24–36 weeks' gestation...For maximize cost-effectiveness and benefits* ²



Recommandation préférentielle nirsévimab en Irlande pour la saison 2024/2025 ⁶ There are currently more real-world safety, effectiveness, and acceptability data available for nirsevimab



Nirsévimab comme unique stratégie de prévention des infections à VRS pour la saison 2024/2025. ³ Liée à la couverture élevée, le bon profil de sécurité et l'efficacité en vie réelle



Recommandation préférentielle nirsévimab au Pays-Bas

Health Council of the Netherlands has a **preference for the use of immunisation with antibodies**. ⁴ Because the antibodies allows a large proportion of children to be protected against RSV, preterm infants can also be protected and the safety of nirsevimab is more certain than the safety of maternal vaccination.



Recommandation unique du nirsévimab en Allemagne :

Standing Committee on Vaccination (STIKO) **recommends the use of the monoclonal antibody Nirsevimab for ALL newborns and infants during their first RSV-season, regardless of potential risk factors.** After examining the **available evidence for MI**, the STIKO concluded that the current **data is insufficient to make a recommendation**. Given the small study population and considering the suspension of a similar vaccine's development due to preterm birth signals during pregnancy, reliable data are essential. ⁸

1. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023 | MMWR (cdc.gov) 2. MMWR Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023 (cdc.gov), 3. Recomendaciones de utilización de nirsevimab para la temporada 2024-2025 en España Aprobado por la Comisión de Salud Pública el 14 de marzo de 2024 Nirsevimab.pdf (sanidad.gob.es), 4. <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2024/02/14/immunisation-against-rsv-in-the-first-year-of-life/immunisation-against-rsv-in-the-first-year-of-life-Summary.pdf> 5. ficheiro.aspx (portugal.gov.pt) 6. NIAC Recommendations re. Passive immunisation of infants against RSV during 24/25 season | Royal College of Physicians of Ireland (preservica.com) 7. naci-statement-2024-05-17.pdf (canada.ca) 8. Epidemiologisches Bulletin 26/2024 (rki.de)

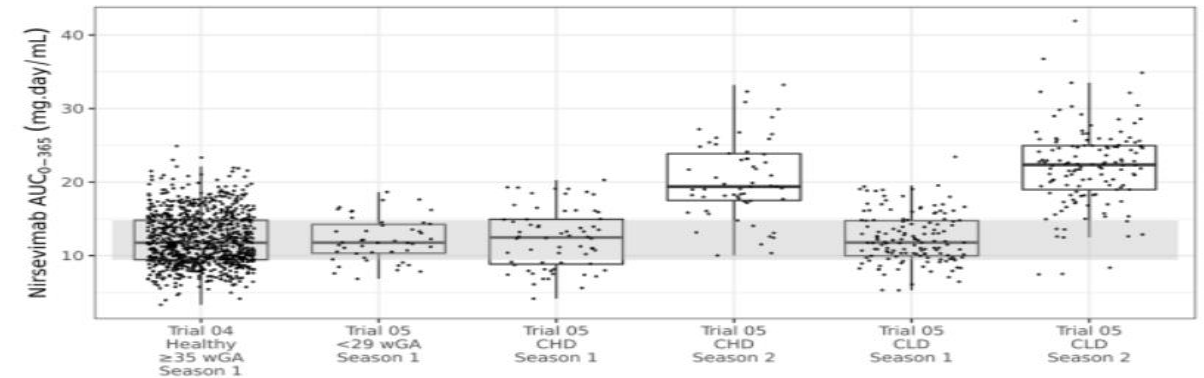
Le Beyfortus est privilégié par rapport au Synagis :

- Étude Medley extrapolation des résultats pharmacocinétiques.

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 Atanasova³, Fernando Cabañas⁴, Kenji Furuno⁵, Kim A. Nguyen⁶, Irfana Banu⁷, Robert J. Kubiak⁸, Amanda Leach⁹, Vaishali S. Mankad¹⁰, Manish Shroff¹¹, Therese Takas¹², Tonya Villafana¹³, Ulrika Wählby Hamrén¹⁴, for the MEDLEY Study Group

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



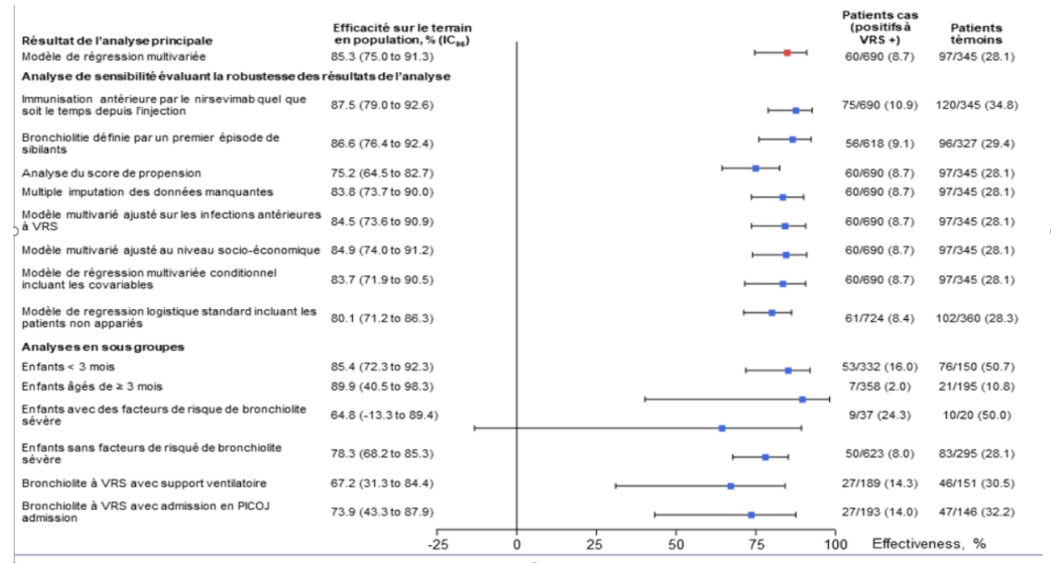
Box hinges show the interquartile range, middle line is the median, whiskers extend to the largest/smallest value no further than 1.5 x interquartile range, dots are individual predictions of AUC_{0-365} , the shaded area is the Trial 04 (Primary Cohort) interquartile range. AUC_{0-365} = area under the concentration-time curve from 0 to 365 days; CHD = congenital heart disease; CLD = chronic lung disease; wGA = weeks gestational age.

- Pouvoir neutralisant du Nirsevimab est beaucoup plus élevé (10 fois plus) que celui du Palivizumab.
- Excellente efficacité en vie réelle, du nirsevimab chez les < 28 SA.
 - ENVIE, < 29 SA hospitalisés : 2 cas et 4 témoins.
0 immunisé pour les 2 bronchiolites VRS + et 3 immunisés pour les 4 témoins
 - ACTIV/PARI, < 29 SA, 1 immunisé / 32 bronchiolites VRS +,
7 immunisés / 33 bronchiolites VRS – (c-à-d'autre virus) (21,2%).

Démonstration d'un Impact du Nirsevimab en vie réelle en France et en Espagne



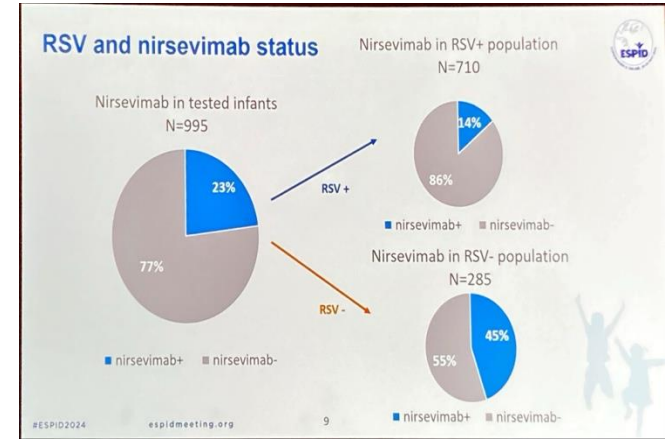
Impact sur les hospitalisations VRS+: étude ENVIE



Assad Z et al

hospitalization for RSV-associated bronchiolitis was **83.0% (95%CI, 73.4 to 89.2)**.

Impact sur les hospitalisations VRS+ : étude OVNI



Eric Jeziorowski et al

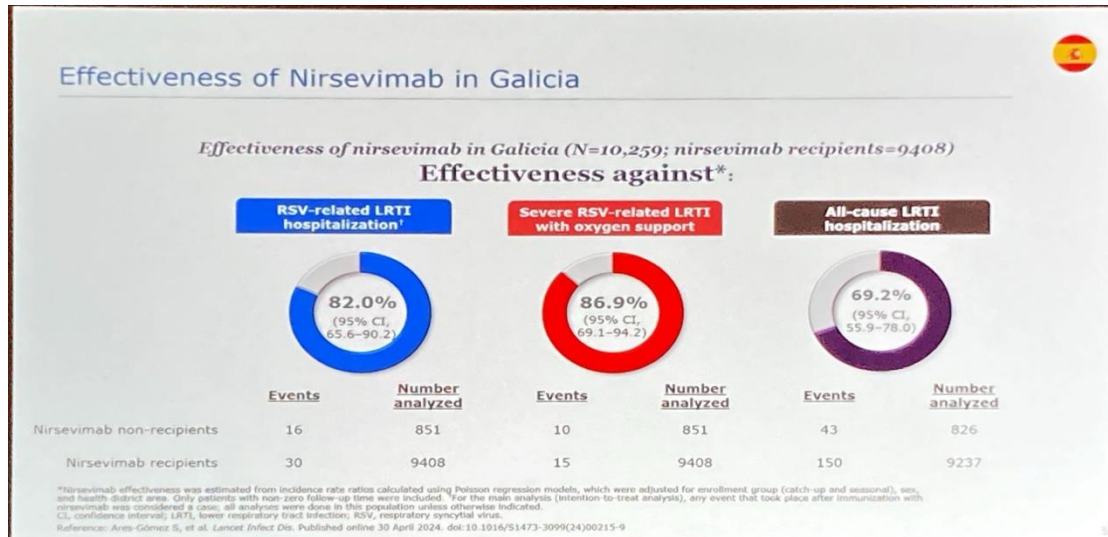
Risque d'hospitalisation pour bronchio VRS x 4,7 OR 4,7 (IC 95 3,5-6,5) chez non immunisé Et

- Diminution durée de séjour d'une journée
- Diminution de nécessité de support O2 31% vs 19% (p=0,031)
- 4 fois moins de séjour prolongé >8j

Etude cas témoin prospective : 690 cas bronchiolites vs 345 contrôle appariés 5j vs 4j (p=0,018)

Pour mémoire étude Harmonie >8000 patients 83 % (95 IC 67.8 à 92) p <0.001

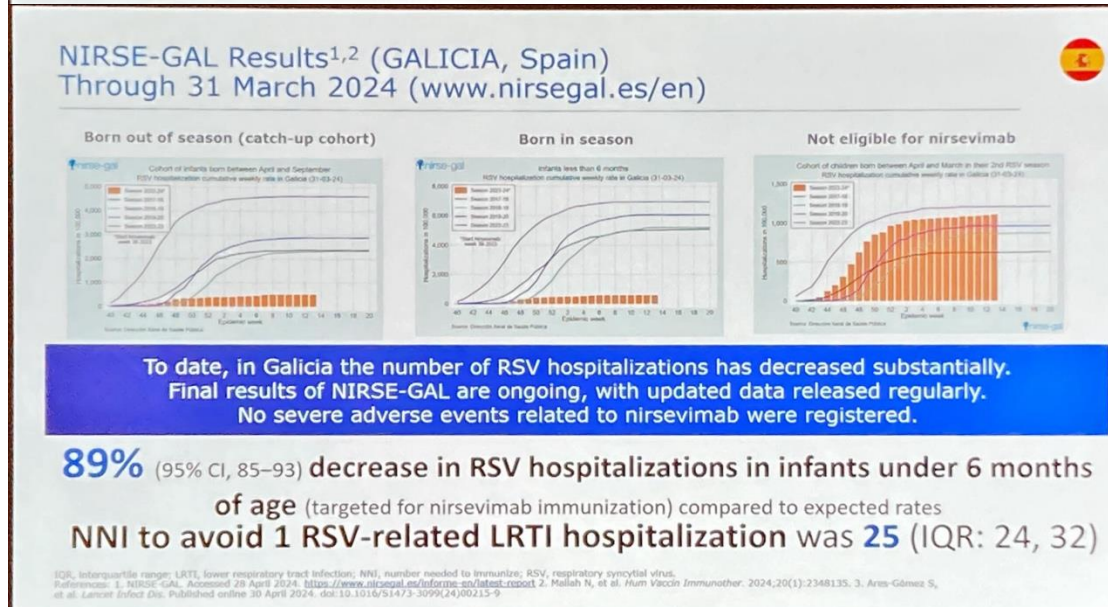
Démonstration d'un Impact du Nirsevimab en vie réelle en Espagne



Immunsation dans une région d'Espagne (Galice)
N=9408 immunisé par nirsevimab

NNT (Nombre de patient à traiter pour éviter une hospitalisation VRS)
25

89% de diminution d'hospitalisation chez nrs <6 mois

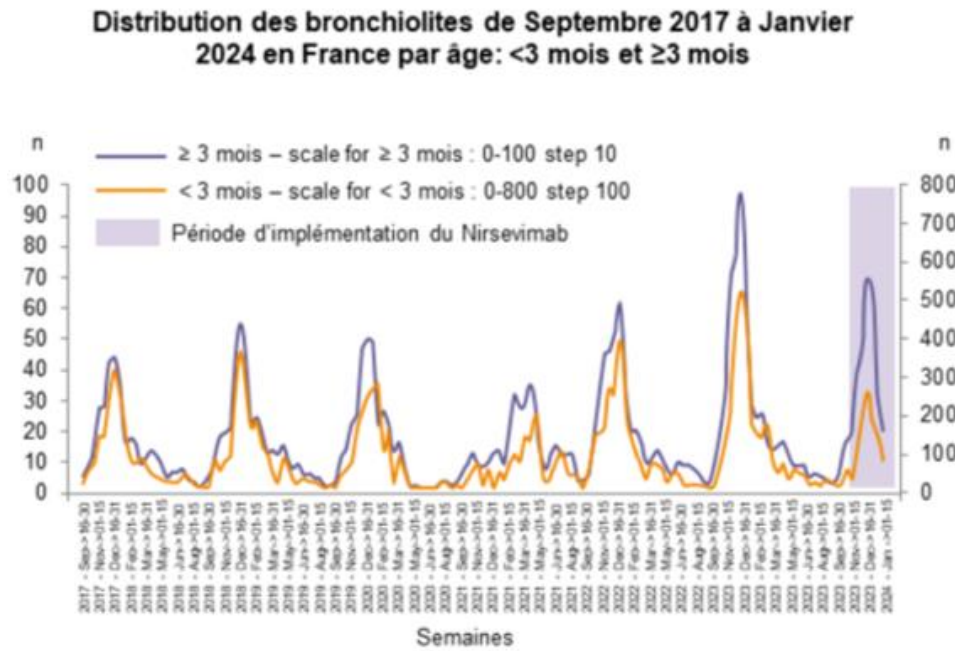


Démonstration d'un Impact du Nirsevimab en vie réelle en France

Impact en ambulatoire



Introduction Nirsevimab 15 septembre



Chez les enfants de moins de 3 mois, baisse de 53% 95% CI [46.4–58.9]

- Réseau PARI (réseau de pédiatres en ambulatoire formés en pathologies infectieuses)
- Bronchiolite avec test rapide Grippe Vrs Covid :
- Évolution des cas de bronchiolites entre sept 2017 à janvier 2024:
- entre 15sept 2022- 1 janv 2023 vs saison 15sept 2023 - 1 janv 2024 (n =2500)

-Proportion des nourrissons < 3 mois a diminué 8,2 % IC95 [7,2 à 9,30] à 4,8 % IC95 [4 à 5,80] p<0,001

-Chez <3 mois baisse de 53 % IC95 [46,4 à 58,9]

Effectivness estimée à 79,7% (IC95% 67%-87,3%).

Levy C. et al. 2024 JPIDS (pre-print)

Saisons	< 3 mois	≥3 - ≤12 mois	≥13 mois-2 ans
1. Sep 15, 2022 - Jan 15, 2023			
Nombre de bronchiolites (toutes causes)	260	2,356	813
Nombre de RSV testing (%)	99 (38.1) [32.1;44.3]	798 (33.9) [32.0;35.8]	273 (33.6) [30.3;36.9]
Nombre de RSV+ (%)	62 (62.6) [52.3;72.1]	467 (58.5) [55.0;62.0]	188 (68.9) [63.0;74.3]
1. Sep 15, 2023 - Jan 15, 2024			
Nombre de bronchiolites (toutes causes)	123	1,732	647
Nombre de RSV testing (%)	93 (75.6) [67.0;82.9]	913 (52.7) [50.3;55.1]	366 (56.6) [52.6;60.4]
Nombre de RSV+ (%)	54 (58.1) [47.4;68.2]	489 (53.6) [50.3;56.8]	254 (69.4) [64.4;74.1]
Nombre d'enfants ayant reçu du nirsevimab (%)	18 (33.3) [21.1;47.5]	44/345 (12.8) [9.4;16.7]	NA
Nombre d'enfants n'ayant pas reçu du nirsevimab (%)	36 (66.7) [52.5;78.9]	301/345 (87.2) [83.3;90.6]	NA

SYNTHÈSE EFFICACITÉ EN VIE RÉELLE DU NIRSEVIMAB (SAISON 2023-2024)

	Efficacité % [IC95]	références
Consultations en médecine de ville	79,7 [67,7-87,3]	[1] France
Consultation en Service d'urgence	83,0 [71 – 90]	[2] France
Hospitalisations	83,0 [73,4-89,2]	[3] France
	84,4 [76,8-90,0]	[4] Espagne (3 régions)
	90 [75-96]	[5] Etats-Unis
	73 (61-84)	[6] France
	83 [72-90]	[7] France
	81,0 [60,9-90,7]	[7] Espagne (Barcelone, Andorre)
	88,7 [69,6-95,8]	[8] Espagne (Navarre)
	88,4 [84,7-91,2]	[9] Meta-analyse*
Admissions en réanimation	75,9 [48,5 – 88,7]	[10] France

Synthèse non exhaustive * inclus les essais randomisés

[1] Lassoued Y et al. Lancet Regional Health - Europe 2024;44: 101005 ; [2] Carbajal, R. Lancet Child Adolesc Health 2024; 8:730-39. (bronchio à VRS)

[3] Assad Z et al. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):144-154 ; [4] Lopez-Lacort Mónica, et al. Euro Surveill. 2024;29(6):pii=2400046.

[5] Moline HL et al.. MMWR Morb Mortal Wkly Rep . 2024 Mar 7;73(9):209-214.

[6] Brault A, et al. The Lancet Child and Adolescent Health 2024, 8(10), pp. 721–72 ;

[7] Aguëra M. Pediatr Allergy Immunol. 2024 ; 35:e13311, [8] Ezpeleta, G. et al. Vaccines 2024, 12, 383. ; [9] Ricco, M. et al, Vaccines 2024,

[10] Paireau J et al.. Influenza Other Respir Viruses 2024 Jun;18(6):e13311

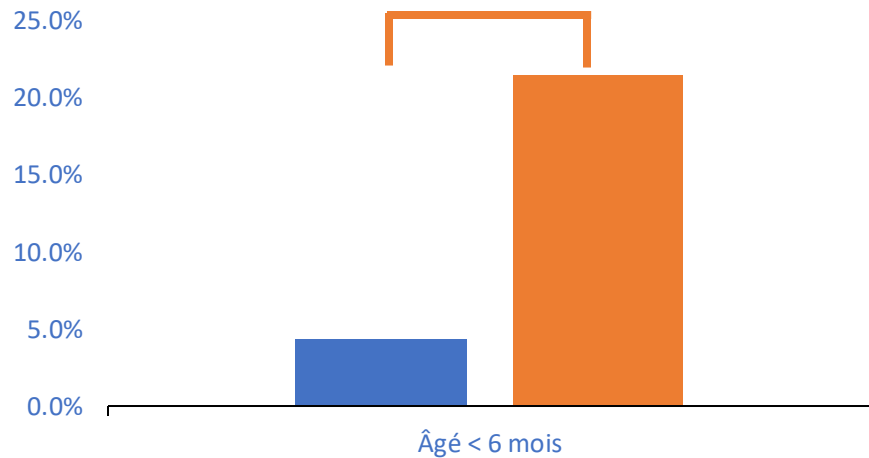
Effacité Clinique en vie réelle durant la saison 2023-2024

ÉTUDE ACTIV/PARI
79,7% sur bronchiolites en ville
(IC 95% 67,7-87,3)

Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case-control study

Yannis Lassoué,^{1,2,3,4,*} Corinne Levy,^{1,2,3,4} Andreas Werner,^{1,2,3,4} Zein Assad,^{1,2,3,4} Stéphane Bechet,^{1,2,3,4} Bruno Frandji,¹ Christophe Batard,^{1,2,3,4} Aurélie Sellam,^{1,2} Fabienne Cahn-Sellem,⁴ Inès Fafi,^{1,2} Léa Lengkart,¹ Camille Aupiais,^{1,2} Romain Basmao,^{1,2,3} Robert Cohen,^{1,2,3,4,5,6,7,8} and Naim Ouldali^{1,2,3,4,5,6,7,8}

5 x



Hospitalisations Consultations en ville

Cromer D, et al. Lancet Public Health. 2017;2(8):e367-e374.

Main analysis	Effectiveness, % (95% CI)	Case patients	Control patients
Multivariate logistic regression model with multiple imputation of missing data*	79.7 [67.7, 87.3]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Sensitivity analyses			
Fixed effect model †	79.3 [70.3, 85.5]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Multivariate model excluding patients with a history of bronchiolitis	77.2 [62.9, 86.0]	59/410 (14.4)	150/367 (40.9)
Complete case analysis	89.2 [74.6, 95.8]	62/344 (18.0)	177/308 (57.5)
Propensity score analysis ‡	71.2 [57.8, 80.3]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Transformation of continuous variables into categorical variables §	78.4 [65.8, 86.4]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Matched case-control analysis based on the diagnosis date with a 1:1 ratio	77.4 [63.4, 86.0]	50/369 (13.5)	144/369 (39.0)
Multivariate model adjusted for week of diagnosis	78.0 [65.6, 86.0]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Multivariate model adjusted for month of birth	82.9 [70.0, 90.2]	62/453 (13.7)	177/430 (41.2)
Multivariate model excluding patients with bronchiolitis within the 7 days following nirsevimab injection	79.5 [67.3, 87.1]	62/453 (13.7)	176/429 (41.0)

Fig. 2: Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care. Case patients were outpatients aged <12 months with bronchiolitis who had a rapid antigen test positive for RSV. Control patients were outpatients aged <12 months with bronchiolitis who had a rapid antigen test negative for RSV. Effectiveness was calculated as 100% x (1 - adjusted odds ratio). All sensitivity analyses involved using multiple imputation, except for the complete case analysis, and is detailed in Table S1, Supplementary Appendix. * Multivariate logistic regression model

www.thelancet.com vol 44 September, 2024