

AVIS DU CONSEIL SCIENTIFIQUE DU COLLEGE NATIONAL DES GÉNÉRALISTES ENSEIGNANTS

À Paris, le 29/09/2023

Nirsevimab (Beyfortus®) en prévention des infections respiratoires à VRS

La bronchiolite du nourrisson guérit spontanément dans plus de 95 % des cas, mais 2 à 3 % des enfants de moins d'un an dont 87 % sans facteurs de risques identifiés seraient hospitalisés pour bronchiolite sévère¹. Le 1^{er} août 2023, la Commission de la transparence (CT)² a octroyé au nirsevimab (Beyfortus®) un Service médical rendu (SMR) modéré et une Amélioration du service médical rendu (ASMR) mineure dans la stratégie thérapeutique de « la prévention des infections des voies respiratoires inférieures dues au VRS chez les nouveau-nés et les nourrissons avec ou sans facteurs de risque et non éligibles au palivizumab, au cours de leur première saison de circulation du VRS ». Depuis 1999, le palivizumab (Synagis®) était disponible dans la même indication, mais exclusivement réservé aux nourrissons à haut risque de forme grave³.

Beyfortus® et Synagis® ne sont pas des vaccins, mais des anticorps monoclonaux préventifs de l'infection à VRS par immunité passive durant plusieurs mois. La principale différence pratique de Beyfortus® vs Synagis® est sa commodité d'emploi (1 injection vs ≥ 5).

L'AMM et le remboursement de Beyfortus® reposent sur la publication de 3 essais randomisés conçus et financés par le laboratoire AstraZeneca® (parfois associé au laboratoire Sanofi®) dans lesquels le laboratoire était impliqué dans l'analyse des données et la rédaction des articles et rapports d'essai.

Chez les nourrissons à haut risque de forme grave : Essai D5290C00003

Cet essai randomisé en double insu⁴ *versus* placebo a exclusivement inclus des nourrissons à haut risque de forme grave (prématurés en bonne santé âgés < 1 an). La randomisation a alloué 960 nourrissons au groupe nirsevimab et 484 au groupe témoin. Dans les 150 jours post-injection, il y a eu 25 (2,6 %) cas d'infections respiratoires basses à VRS symptomatiques (critère de jugement principal) dans le groupe nirsevimab et 46 (9,5 %) dans le groupe placebo : $p < 0,001$, nombre de patients à traiter (NNT) = 15, et 8 (0,8 %) hospitalisations pour infection respiratoire basse due au VRS dans le groupe traité et 20 (4,1 %) dans le groupe placebo (critère secondaire hiérarchisé) : $p < 0,001$, NNT = 31. Il n'y a pas eu de différence de tolérance globale et d'effets indésirables sévères entre les 2 groupes. Ces résultats sont significatifs uniquement pour la population des nourrissons à haut risque de forme grave.

Chez les nourrissons en bonne santé : Essai MELODY

Cet essai randomisé en double insu de phase III *versus* placebo⁵ a mesuré l'efficacité et la tolérance du Beyfortus® chez des nourrissons en bonne santé au cours de leur première saison d'épidémie de bronchiolite à VRS. Dans les 150 jours après l'injection, il y a eu 12 (1,2 %) infections respiratoires basses à VRS ayant nécessité une consultation médicale (critère de jugement principal) dans le groupe nirsevimab et 25 dans le groupe témoin (5 %) : $p < 0,001$, NNT = 27.

L'efficacité de Beyfortus® sur les infections respiratoires basses à VRS ayant nécessité une consultation des nourrissons à bas risque est bien démontrée. Cependant, l'efficacité sur les hospitalisations n'est pas prouvée dans cette population, car les résultats doivent être interprétés avec prudence. En effet, le protocole a été amendé pour mutualiser les résultats avec une seconde cohorte (exclusivement destinée à augmenter l'effectif pour identifier les effets indésirables les plus rares) afin d'obtenir un échantillon suffisant pour conclure sur ce critère⁵. Dans les 2 cohortes de cet essai, les hospitalisations étaient un critère exploratoire.

Étude de tolérance chez les nourrissons à haut risque de forme grave : Essai MEDLEY

Cet essai randomisé en double insu⁶ a comparé la tolérance du nirsevimab à celle du palivizumab (objectif principal). Les auteurs ont inclus des nourrissons âgés ≤ 1 an à haut risque de forme grave (prématurés et ou atteints d'une cardiopathie congénitale avec altération hémodynamique ou d'une pathologie respiratoire chronique sévère). L'incidence des effets indésirables a été similaire entre les 2 groupes.

Commentaires

À la lumière des données scientifiques publiées, le conseil scientifique du CNGE constate que le Beyfortus[®] est efficace sur les infections à VRS, mais que cette efficacité n'est pas démontrée (à ce jour) sur la réduction des hospitalisations dans la population générale des nourrissons à bas risque⁶. Une démarche de décision partagée avec les parents devrait s'appuyer sur un outil d'aide à la décision conçu par les soignants et les parents, et fondé sur des données scientifiques valides.

Les résultats de l'essai randomisé HARMONIE en « vraie vie » devraient être publiés en février 2024. Ces résultats sont très attendus, mais l'absence de procédure d'insu atténuée fortement le niveau de preuve de cet essai.

Il est indispensable qu'une thérapeutique destinée à la population générale bénéficie d'une évaluation médico-économique et soit rigoureusement et scientifiquement évaluée dans la population dans laquelle elle est indiquée. Le CS sera attentif aux travaux en « vie réelle » pour :

- évaluer l'impact de ce médicament sur les hospitalisations des nourrissons à bas risque ;
- évaluer les effets indésirables sur une grande population ;
- mesurer le rapport coût/efficacité de ce traitement ;
- surveiller l'apparition d'éventuelles mutations du VRS (données du CNR).

Les mesures préconisées par la HAS⁸, mesures barrières, médicaments symptomatiques, désobstruction des voies aériennes supérieures, surveillance oxymétrique de pouls, fractionnement de l'alimentation et apport calorique suffisant sont des mesures éprouvées qu'il faut poursuivre dans la prise en charge des bronchiolites du nourrisson (kinésithérapie non préconisée⁸).

Références

1. Demont C, Petrica N, BarDemont C, et al. Economic and disease burden of RSV Economic and disease burden of RSV-associated hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. *hospitalizations in young children in France, from 2010 through 2018. BMC Infect Dis*2021;21:730.
2. Haute Autorité de santé. BEYFORTUS (nirsevimab). Saint-Denis : HAS, 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3456691/fr/beyfortus-nirsevimab [consulté le 13 octobre 2023].
3. Haute Autorité de santé. SYNAGIS (palivizumab). Saint-Denis : HAS, 2017. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983651/fr/synagis-palivizumab [consulté le 13 octobre 2023].
4. Griffin P, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med* 2020;383:415-25.
5. HamHammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm Preterm and Term Infants. *and Term Infants. N Engl J Med* 2022;386:837-46.
6. Domachowicz J, Madhi SA, Simoes EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infant Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart s with Heart or Lung Disease or Prematurity. *or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med* 2022;386:892-4.
7. Pouchain D, Tudrej B, Le Roux G, Boussageon R. Nirsevimab (Beyfortus[®]) en prévention de labronchiolite à VRS : les données de la science pour décider. *exercer* 2023;197:408-13.
8. Haute Autorité de santé. Prise en charge du 1^{er} épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois. Saint-Denis : HAS, 2023. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118113/fr/prise-en-charge-du-1er-episode-de-bronchiolite-aigue-chez-le-nourrisson-de-moins-de-12-mois [consulté le 13 octobre 2023].